UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N°106

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE CHIMIE BIOLOGIQUE
de la Faculté de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE DU ZINC
ET EN PARTICULIER
DE SA SIGNIFICATION DANS LES TUMEURS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 21 juillet 1922

PAR

CRISTOL (Marie-Joseph-Eugène-Jacques-Paul)

Né à St-André-de-Sangonis (Hérault), le 15 mars 1899
Chef du laboratoire de chimie des cliniques (Hôpital Général)
Lauréat de la Faculté de médecine
Prix de fin de 4e année (avec félicitations du jury) 1921
Prix de fin de 5e année 1922
Prix Swiecicki 1922

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse { DERRIEN, professeur, *Président.* / DUCAMP, professeur. / JEANBRAU, professeur. } *Assesseurs*

MONTPELLIER
Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE DU ZINC
ET EN PARTICULIER
DE SA SIGNIFICATION DANS LES TUMEURS

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N°106

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE CHIMIE BIOLOGIQUE
de la Faculté de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE DU ZINC
ET EN PARTICULIER
DE SA SIGNIFICATION DANS LES TUMEURS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 21 juillet 1922

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

CRISTOL (Marie-Joseph-Eugène-Jacques-Paul)

Né à St-André-de-Sangonis (Hérault), le 15 mars 1899
Chef du laboratoire de chimie des cliniques (Hôpital Général)
Lauréat de la Faculté de médecine
Prix de fin de 4e année (avec félicitations du jury) 1921
Prix de fin de 5e année 1922
Prix Swiecicki 1922

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse : DERRIEN, professeur, *Président*. DUCAMP, professeur. JEANBRAU, professeur. — *Assesseurs*

MONTPELLIER
Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
	GRYNFELTT.
Physiologie	HEDON.
Physique médicale	N...
Chimie biologique et médicale	DERRIEN, *doyen.*
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	MASSABUAU.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie interne	N...
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
	FORGUE, *assesseur*
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Clinique gynécologique	De ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET et BAUMEL.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. GRYNFELTT.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL (F.).

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.)
	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Anatomie	DELMAS (J.).		CABANNES.
Chimie	MESTREZAT.	Physique	PECH.

Examinateurs de la thèse :

MM. DERRIEN, profr, *président.* | M. JEANBRAU, professeur.

DUCAMP, professeur.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR A. CRISTOL

A MES PARENTS

A MES AMIS

P. CRISTOL.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. DERRIEN

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCAMP

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANBRAU

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES VOIES URINAIRES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

P. CRISTOL.

AVANT-PROPOS

Avant de clore par un dernier acte notre vie d'étudiant, nous ne pouvons songer sans émotion et gratitude à tous ceux qui nous ont facilité notre tâche, et d'abord à notre père le docteur A. Cristol qui a été pour nous le premier de tous nos maîtres. Nous nous souviendrons toujours que c'est grâce à ses sacrifices quotidiens que nous avons pu terminer de longues études, et notre seule ambition sera de suivre son exemple d'honneur et d'abnégation.

Au début de nos études, M. le professeur Carrieu a éveillé en nous le sens de l'observation clinique et nous a toujours témoigné une affectueuse bienveillance. Nous garderons à sa mémoire un souvenir reconnaissant.

Mais si M. le professeur Carrieu nous a fait aimer la clinique et les malades, M. le professeur Derrien nous a donné par ses leçons le goût de la recherche scientifique. Il nous a admis ensuite dans ses laboratoires et depuis trois ans n'a cessé d'avoir pour nous une bienveillante sollicitude. Nous ne saurons jamais assez lui témoigner de gratitude. C'est grâce à ses conseils éclairés que nous avons pu remplir les délicates fonctions dont il a bien

voulu nous charger et nous serons trop heureux si nous pouvons un jour nous dire l'élève d'un tel maître.

Nous avons aussi l'agréable devoir de remercier M. le professeur Ducamp de la sympathie qu'il nous a toujours accordée et du grand honneur qu'il nous fait en faisant partie du jury de notre thèse.

Notre reconnaissance va aussi à M. le professeur Jeanbrau qui a été pour nous plus qu'un maître. Son inépuisable bonté à notre égard restera toujours gravée dans notre cœur.

Enfin nous remercions de grand cœur tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux qui nous ont aidé dans nos études, et particulièrement MM. les professeurs Lisbonne et Grynfeltt, MM. les professeurs agrégés Galavielle et Mestrezat dont les conseils nous ont été si précieux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

PHYSIOPATHOLOGIE DU ZINC

ET EN PARTICULIER

DE SA SIGNIFICATION DANS LES TUMEURS

INTRODUCTION

Le nombre de corps chimiques identifiés par l'analyse de nos tissus s'est remarquablement accru depuis quelques années. Alors qu'on ne signalait, il y a vingt ans, que 13 corps entrant sûrement dans la composition de nos cellules, on s'est aperçu, depuis, que la plupart des métaux et métalloïdes s'y retrouvaient. Certains ont un taux élevé et forment la charpente proprement dite du corps humain ; il en est d'autres, au contraire, que l'on n'y rencontre qu'à l'état de traces ou de quantités minimes, aussi les a-t-on appelés justement « les infiniment petits chimiques ». Ils jouent dans la cellule un rôle important différent, il est vrai, de celui des corps de la première catégorie : ces derniers remplissent une fonction plastique, les infiniment petits chimiques sont des catalyseurs. Unis à des diastases spécifiques, ils activent

leurs propriétés, les rendent plus régulières : cette fonction leur a fait donner le nom de « co-diastases ». L'exemple le plus typique en est le manganèse.

L'arsenic, le vanadium, le cuivre, remplissent sans doute un rôle identique mais physiologiquement encore indéterminé. Il en était de même, il a quelques années, pour le zinc, que l'on a hésité longtemps à ranger parmi les constituants normaux des tissus animaux.

L'étude de ce métal est pourtant déjà assez ancienne puisque son identification dans les plantes date de 1851 (Braun) et chez les animaux de 1877 (Lechartier et Bellamy). Mais le premier travail vraiment scientifique sur le rôle physiologique de ce métal chez les plantes est l'œuvre d'un élève de Pasteur. Raulin en 1869 publia ses « Etudes chimiques sur la végétation », travail dont le plus bel éloge qu'on puisse faire est qu'il n'a jamais été contredit et que les expériences maintes fois renouvelées ont toujours donné aux divers expérimentateurs des résultats identiques.

Le rôle essentiel et la présence indispensable du zinc y sont démontrés avec netteté et précision, grâce à la méthode synthétique. Mais les techniques analytiques insuffisantes à cette époque ne permirent pas de faire la contre-partie de ces expériences. La constatation de la présence du zinc dans les plantes a été faite 40 ans plus tard par Javillier (1908) grâce à la découverte par G. Bertrand d'une méthode permettant de doser avec précision de minimes traces de zinc dans des liquides dilués. C'est grâce à cette méthode que l'étude du zinc a pu s'étendre aux animaux et donner les magnifiques résultats que l'on sait :

En 1919, M. Delezenne montre que le zinc est un constituant normal de la cellule animale, que dans le venin

des serpents ce métal existe en proportion considérable, enfin qu'il joue un rôle important dans des phénomènes chimiques définis. Grâce à ses belles recherches la physiologie du zinc était esquissée. Peu après, en 1920, Giaya confirme la présence du zinc dans l'organisme humain et en 1921 Vladesco sous l'inspiration de Gabriel Bertrand reprend et confirme une partie des travaux de Delezenne.

Entre temps paraissaient d'autres travaux intéressants sur cette question : ceux de Ghigliotto confirmant les conclusions de Delezenne, ceux de Birckner, de Hiltner et Wichmann en Amérique, ceux de Rost et Weitzel en Allemagne, pour ne citer que les principaux.

Mais les travaux les plus intéressants, nous devons le reconnaître, ont été faits en France, et parmi eux ceux de Raulin, de Javillier, de G. Bertrand pour les plantes, celui de Delezenne pour les animaux sont les plus importants. Grâce à eux la présence normale du zinc dans les tissus végétaux ou animaux n'est plus discutée. Le rôle physiologique de ce métal a été brillamment étudié expérimentalement par Delezenne dans le venin des serpents. Mais ce savant n'a pu émettre que des hypothèses sur son rôle dans les tissus, laissant à d'autres le soin de confirmer ou non sa théorie :

« S'il est permis d'imaginer dans l'intimité des tissus, dit-il en finissant, des processus analogues à ceux que nous pouvons observer en dehors de l'organisme, surtout avec les ferments, l'hypothèse que nous indiquons paraît, en somme, assez satisfaisante pour l'esprit, mais c'est en inspirant des recherches ultérieures qu'elle pourra montrer quelque utilité et c'est par confrontation avec de nouveaux faits qu'elle laissera éprouver sa justesse. »

Sous l'inspiration de M. le professeur Derrien et avec ses conseils et ses encouragements journaliers nous avons essayé de vérifier les hypothèses de Delezenne en portant la question sur le terrain pathologique. Les résultats que nous avons obtenus tant pour l'étude des tissus normaux que pour celle des tissus pathologiques nous ont permis de confirmer et de préciser les opinions de Delezenne. Il nous a paru intéressant alors de grouper avec nos recherches toutes les notions acquises sur la physiopathologie du zinc pour en faire l'étude biochimique complète.

PREMIÈRE PARTIE

LE ZINC DANS LES TISSUS NORMAUX

CHAPITRE I

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE ET DU DOSAGE DU ZINC DANS LES TISSUS ANIMAUX

I. Causes d'erreur et précautions à prendre

Le zinc étant contenu en faible proportion dans les tissus animaux, son dosage est sujet à des erreurs multiples. Les plus importantes sont celles qui fausseraient les dosages par excès et qui seraient réalisées par l'introduction accidentelle du métal dans le tissu analysé ou les réactifs servant à l'analyse. Nous nous sommes toujours efforcé de prendre les plus grandes précautions pour les éviter.

Les organes que nous avons analysés ont été rapidement réduits en pulpe et portés immédiatement à l'étuve

à 110°. Les capsules contenant la pulpe ont été vérifiées par nous ; à la température la plus haute obtenue à l'étuve, elles n'ont jamais cédé de zinc à l'eau que nous y avions mise lors d'un premier essai; de plus, nous nous sommes assuré que dans l'étuve elle-même elles ne risquaient point de se souiller par du zinc venu soit des parois, soit du plafond. Une fois desséchés à peu près complètement, les organes étaient mis dans le vide sulfurique où nous les laissions jusqu'à poids constant. Le résidu sec obtenu était pulvérisé et immédiatement mis en tube que nous fermions à la lampe si nous ne pouvions pas immédiatement l'utiliser pour l'analyse.

Avant de procéder à la moindre opération sur le résidu sec nous avons soumis nos ballons et récipients à un premier essai. Nous n'avons utilisé que des ballons et verres de Bohême (Kavalier ou Krasna) qui n'ont jamais cédé de zinc dans les conditions normales de la recherche de ce métal. Il en a été de même pour les capsules en quartz fondu que nous avons employées de préférence aux capsules en porcelaine ou en platine.

Les acides sulfurique, chlorhydrique, acétique et nitrique, l'acétate d'ammonium et l'ammoniaque n'ont été employés par nous que lorsqu'ils ne laissaient aucun résidu ou que les eaux de lavage des capsules ne donnaient aucune réaction des sels de zinc. Nous avons fabriqué la chaux nous-même en partant de nitrate de chaux précipité par l'acide oxalique. Nous avons lavé l'oxalate de chaux avec de l'eau exempte de zinc, nous l'avons séché et calciné jusqu'à transformation en chaux vive. Enfin, nous ne nous sommes jamais servi que d'eau distillée que nous avons soumise à une nouvelle distillation dans un appareil en verre.

II. Destruction de la matière organique

Nous avons envisagé tout d'abord l'emploi de trois procédés principaux pour la destruction de la matière organique. Nous avons rejeté immédiatement la calcination. Ce procédé, en effet, pratique pour les tissus végétaux très riches en cendres et vite calcinés, n'est pas sûr pour les tissus animaux. L'incinération est longue et, de plus, à la température du rouge sombre que l'on doit atteindre si l'on veut que la calcination soit complète, certains sels se volatilisent.

La méthode de destruction chimique par le mélange acide sulfurique et acide nitrique ou méthode de Neumann (proposée déjà par Filhol en 1848) est au contraire très sûre. Nous l'avons toujours employée.

Enfin, nous avions un instant songé à nous servir de la méthode d'Ogier au chlore naissant qui paraît plus rapide et plus commode. Mais à ce moment nous avons eu entre les mains la thèse de Vladesco où sont rapportés les essais comparatifs de dosage du zinc après destruction par les deux dernières méthodes. Cet auteur montre, en effet, que dans le procédé au chlore naissant la destruction n'est jamais complète et qu'une certaine quantité de zinc peut être retenue sur le filtre en combinaison avec les matières organiques incomplètement détruites.

Le temps nous manquant pour vérifier nous-même ce fait, nous avons continué à employer la méthode au mélange nitro-sulfurique où la destruction est complète et les pertes nulles si l'on opère convenablement pour éviter les projections de liquide.

III. Dosage du zinc

Dans les diverses études sur la présence du zinc dans les règnes végétal et animal trois sortes de procédés ont été employés pour doser ce métal :

1° Un procédé pondéral utilisé par G. Bertrand, Javillier, Delezenne, Vladesco ;

2° Un procédé volumétrique utilisé par Giaya ;

3° Un procédé néphélométrique utilisé par les auteurs américains Hiltner et Wichmann, Birckner.

Le procédé volumétrique et le procédé néphélométrique sont basés sur la précipitation du zinc par le ferrocyanure de potassium en milieu chlorhydrique. Mais, tandis que le premier est un titrage au ferrocyanure avec comme indicateur le nitrate d'urane destiné à marquer la fin de la réaction, le deuxième est un dosage diaphanométrique où l'on opère comparativement avec des solutions titrées de sels de zinc.

Le procédé pondéral (dû à Gabriel Bertrand), le plus précis de tous, a été employé surtout par les auteurs français. C'est aussi celui dont nous nous sommes servi nous-même. Il est basé sur l'isolement du zinc sous forme de zincate de chaux, puis sa précipitation ultérieure par l'hydrogène sulfuré en milieu acide organique et enfin sa pesée sous forme de sulfate de zinc.

IV. Technique de l'isolement et du dosage du zinc

Nous avons pris en général des poids de matières sèches variant entre 3 et 10 gr. La quantité exactement pesée est mise dans un ballon en verre de Bohême

(Kavalier ou Krasna). On y ajoute suivant le poids 5 à 10 cc. d'acide sulfurique pur et autant d'acide nitrique pur. La plupart du temps, pour rendre ensuite la destruction plus courte, nous laissons digérer le mélange à la température ordinaire pendant 24 ou 48 heures. Lorsque la liquéfaction est complète nous procédons alors à la destruction suivant la méthode de Neumann. Le liquide devenu incolore ou jaune-clair est versé quantitativement dans une capsule en quartz fondu et évaporé à siccité au bain de sable. Si la destruction n'est pas complète, quelques minutes de chauffe à feu nu sur bec Bunsen ordinaire suffisent à la finir. Le résidu est repris par l'acide chlorhydrique pur et évaporé au bain-marie.

Lorsque l'évaporation est complète, le dépôt est dissous dans un peu d'acide chlorhydrique à 10 p. 100 et filtré pour séparer la silice et les autres composés insolubles. Le liquide filtré est versé *goutte à goutte* dans une solution d'ammoniaque dont la quantité est calculée de manière à ce que la concentration finale de l'ammoniaque soit environ 20 à 25 p. 100 (de la solution primitive). Il se produit un précipité plus ou moins coloré. On ajoute alors 3 ou 4 cc. d'eau oxygénée pour peroxyder et précipiter le manganèse, et enfin un volume de lait de de chaux égal à peu près à la moitié du volume total. Un précipité blanc-brunâtre lourd et abondant de phosphates alcalins se dépose. On filtre, on recueille le filtrat. On redissout le précipité par un peu d'acide chlorhydrique à 10 p. 100 et on répète la même opération.

Les deux filtrats réunis dans une fiole conique contiennent tout le zinc, si on a pris soin de verser la solution chlorhydrique goutte à goutte sur l'ammoniaque. On chauffe les filtrats jusqu'à ébullition et on ajoute peu à peu un lait de chaux étendu jusqu'à ce que les vapeurs

dégagées ne soient plus alcalines, ce dont on se rend compte par l'emploi d'une bande de papier de tournesol humide ou bien en ajoutant, au début, à la liqueur quelques gouttes de phénolphtaléine. Il faut bien s'assurer que toute l'ammoniaque libre ou combinée s'est dégagée. A ce moment, la chaux introduite se combine au zinc pour donner du zincate de calcium qui se précipite. On filtre, on lave le précipité et le ballon avec de l'eau saturée de chaux puis on le redissout dans une vingtaine de cc. d'HCl à 10 p. 100. Cette solution est saturée d'hydrogène sulfuré et abandonnée au repos pendant quelques heures (de 8 à 24 heures). Le précipité formé est filtré et le filtrat évaporé au bain-marie jusqu'à siccité. Le résidu repris par une solution d'acétate d'ammonium à 10 p. 100 acidulée par CH^3COOH est saturée de nouveau par H^2S et la fiole soigneusement bouchée est laissée au repos pendant au moins 24 heures. Il se forme un précipité blanc de sulfure de zinc. Au bout de 24 heures le tout est filtré, lavé avec de l'eau acidulée par CH^3COOH et saturé d'H^2S puis dissous sur le filtre par 5 cc. d'H^2SO^4 à 1/20. Le filtrat recueilli dans une capsule de platine tarée est évaporé au bain-marie puis à feu nu jusqu'à ce qu'il ne reste dans la capsule que le résidu blanc formé de sulfate anhydre de zinc. Son poids multiplié par 0,4052 donne la quantité de zinc contenu dans l'échantillon analysé. Un calcul simple permet d'avoir le taux pour 1.000 gr. de poids humide ou sec.

Il faut bien s'assurer après tout cela que le résidu blanc pesé est bien du sulfate de zinc ; pour cela il faut :

1° Qu'il soit entièrement soluble dans H^2O ;

2° Qu'il donne un précipité blanc avec le ferrocyanure de potassium ;

3° Qu'il donne un précipité de ZnS avec H^2S.

CHAPITRE II

LE ZINC DANS LE RÈGNE VÉGÉTAL

Depuis longtemps déjà de nombreux auteurs ont signalé la présence du zinc dans certaines plantes. Mais cette constatation, qui date du milieu du siècle dernier, avait été faite sur des plantes spéciales et croissant sur un terrain particulier. Braun en effet, dès 1854, a reconnu analytiquement le zinc chez les plantes dites calaminaires (ainsi appelées du composé zincique « calamine » ou carbonate de zinc). Ces plantes poussent sur des terrains très riches en zinc, tels que ceux de Haute-Silésie ou du Moresnet (Vieille-Montagne). Après cette première constatation purement qualitative, Risse, en 1865, a confirmé la présence du zinc dans les plantes de la Vieille-Montagne et l'a même dosé, quoique disposant de méthodes médiocres, dans quelques échantillons. Opérant toujours sur des variétés de plantes croissant en terrain zincifère, Krauch en 1883, Iensch en 1894 et Labaud en 1901 ont pu encore l'y retrouver et l'y doser.

Cependant, dès 1865, Forschammer étudiant deux

plantes vivant dans des terrains pauvres en zinc pouvait déceler des traces de ce métal dans les cendres du Fucus vesiculosus et le doser dans celles du Zoostera maritima (1/3000 des cendres). Ainsi donc, dès 1865, plusieurs auteurs avaient pu constater que certaines plantes contenaient du zinc dans leurs cendres, même si ces plantes poussaient dans un terrain qui n'en renfermait pas des proportions considérables.

Quelques années plus tard, en 1869, parut un travail de Raulin publié sous le titre : « Etudes chimiques sur la végétation ». Ce travail, entrepris sous la direction de Pasteur, est un modèle de rigueur scientifique et de précision. Raulin, au lieu de procéder analytiquement comme ses devanciers, s'est servi de la méthode expérimentale. Grâce à une technique sévère, à des expériences maintes fois renouvelées, il est arrivé à des conclusions qui ont été vérifiées depuis, quoique âprement discutées. Il étudie en détail l'influence de divers composés sur la végétation de l'Aspergillus niger, champignon très commode pour le genre d'expériences qu'il entreprenait. Par des tâtonnements successifs il arriva à créer un milieu artificiel composé de doses fixes de substances chimiques définies dans laquelle l'Aspergillus niger se développe normalement et toujours fournit une récolte abondante et de poids presque constant.

En même temps il s'aperçut que s'il supprimait dans ce milieu un métal, même s'y trouvant en proportion minimes, la récolte d'Aspergillus baissait considérablement, et d'une quantité ne correspondant quelquefois nullement au poids de substance manquant dans le liquide nutritif.

C'est ainsi qu'il démontra l'importance du potassium, du magnésium et du fer. Mais en outre il découvrit le

rôle biologique du zinc que l'on ne soupçonnait pas avant lui. Déjà Braun, Risse et Forschammer avaient retrouvé ce métal dans les cendres de quelques végétaux, mais bien souvent ces derniers provenaient de terrains zincifères et on pouvait croire que la présence du zinc n'était chez eux qu'accidentelle. Au contraire le grand mérite de Raulin est d'avoir prouvé la nécessité du zinc pour la croissance de la plante. Ses expériences à ce sujet sont fort nettes. Voici quelques-unes de celles qui se rapportent à l'influence du zinc : « Influence de l'oxyde de zinc sur le développement de l'Aspergillus ».

Première expérience (21-7-1867). — Des spores d'Aspergillus sont ensemencées sur deux liquides nutritifs (liquide de Raulin), l'un contenant un centigramme de sulfate de zinc, l'autre n'en contenant pas ; la récolte obtenue sur le premier liquide a été presque 4 fois (3,9) plus forte que celle du second.

Cet accroissement de récolte n'est pas dû au radical SO^4. *En effet :*

Quatrième expérience. — Dans le premier liquide on a six centigrammes de sulfate de zinc et dans le second six centigrammes de sulfate d'ammoniaque.

La récolte du premier a été trois fois plus forte que celle du second.

Dans des expériences successives et très démonstratives, Raulin démontre que l'effet du zinc sur les récoltes d'Aspergillus est dû non pas au radical acide, mais bien à l'ion Zn. « Les divers sels de zinc (sulfate, nitrate, lactate, acétate) ont présenté dans leurs effets sur la végétation l'accord le plus satifaisant ; les rapports des récoltes avec et sans sel ont oscillé entre 2/1 et 4,6/1 ». Raulin ajoute ensuite : « Un gramme de zinc suffirait à augmenter la récolte de 953 gr. » Les effets produits par

les sels de fer sont d'ailleurs identiques à ceux produits par les sels de zinc, ce qui permet à Raulin de conclure :

1° Il suffit de supprimer du milieu type (connu depuis sous le nom de « liquide de Raulin ») l'oxyde de zinc ou l'oxyde de fer pour voir le poids de la récolte s'abaisser sensiblement ;

2° L'action de ces deux oxydes sur la végétation se manifeste également quel que soit l'acide auquel ils sont combinés ;

3° *Ils ne peuvent se substituer l'un à l'autre.*

Comme le fait remarquer M. Delezenne dans sa thèse, Raulin, par ses expériences, « est conduit à supposer que le zinc est réellement utilisé par la plante pour l'édification de son protoplasme et qu'il fait partie intégrante de celui-ci comme les autres éléments minéraux déjà révélés par l'analyse de ces végétaux ». Mais il ne put, à cause des méthodes analytiques peu précises de son époque, en faire la preuve directe.

Quelques années plus tard, Lechartier et Bellamy (1877) faisaient paraître une note à l'Académie des sciences sur la « présence de zinc dans le corps des animaux et des végétaux ». Leurs résultats chez les plantes étaient purement qualitatifs. Ils ont noté la présence du zinc dans le blé, le maïs américain, les vesces d'hiver et les haricots blancs de Naples, mais leur recherche fut négative dans les betteraves, les tiges de maïs, le trèfle vert et sa graine.

La preuve expérimentale directe qui manquait à Raulin, c'est-à-dire la présence constante du zinc dans les végétaux, fut donnée en 1908 par Javillier. Dans son travail sur « le zinc dans les plantes », cet auteur a dosé le zinc dans un grand nombre de plantes appartenant aux familles et aux groupes les plus divers. Ses recherches

ont été la plupart du temps positives et sauf dans 3 cas (une graminée, une solanacée et une cryptogame vasculaire) il a trouvé des quantités de zinc assez appréciables. Comme les auteurs qui l'ont précédé, il note que les plantes dites calaminaires sont celles qui contiennent le plus de zinc (jusqu'à 76 p. 1000 des cendres) (TABLEAU I).

Reprenant ensuite les travaux de Raulin, Javillier démontra encore la nécessité du zinc pour la croissance de l'Aspergillus, nécessité qui avait été mise en doute par Coupin. Ce dernier auteur prétendait au contraire que non seulement le zinc est inutile à la plante, mais encore qu'il est toxique.

Javillier, se mettant dans les mêmes conditions d'expériences que Coupin, aboutit à des conclusions opposées et montra la nécessité du zinc non seulement pour les moisissures, mais encore pour les phanérogames (le blé, par exemple). Ces faits ont été vérifiés encore pour le maïs par Mazé qui a vu que la présence d'une trace de zinc s'est montrée indispensable pour la croissance de cette plante cultivée en milieu synthétique ; la plante meurt au contraire au bout de peu de jours si le zinc ne se trouve pas dans le milieu de culture.

Mais cependant certains auteurs, dont Ch. Lepierre, nient la nécesssité du zinc pour la croissance de l'Aspergillus niger et prétendent que les effets produits par le zinc le sont aussi par le cadmium, le glucinium, l'uranium et le cuivre. Javillier, toutefois, après avoir expérimenté un grand nombre de sels minéraux, avoue que les composés zinciques ont la plus grande puissance fertilisante (dans un milieu synthétique). Steinberg, dix ans après lui, est arrivé aux mêmes conclusions. Les divergences observées par les auteurs tiennent d'après ces

TABLEAU I (Javillier)

Famille	Plante	Provenance	Partie	Cendres %	Zn ‰ des cendres	Zn ‰ de la plante sèche
Conifères	Abies pectinata	Lormes	Tige jeune	1,51	1,500	0,023
—	—	—	Feuilles	4,7	0,70	0,033
—	Pinus strobus	—	—	3,5	1,03	0,03
—	Larix europæa	—	Rameaux, feuilles	11,8	0,40	0,047
—	Juniperus communis	—	—	6,82	0,48	0,029
Graminées	Agropyrum repens		—		?	?
Bétulacées	Betula alba	—	Ecorce	11,3	1,20	0,135
—	Alnus glutinosa	—	Rameaux	4,9	0,06	0,002
Corylacées	Carpinus betulus	—	Feuilles	10,3	0,34	0,035
Cupulifères	Quercus robur	—	—	6,7	0,26	0,017
Urticacées	Ficus carica	Corse	—	17	0,08	0,014
—	Cannabis sativa	—	Graines	12,6	0,34	0,043
Polygonacées	Polygonum fagopyrum	—	Fruits	3,66	0,56	0,002
Crucifères	Sinapis alba	—	Graines	9,9	0,22	0,022
—	Thlaspi alpestre *C*	Moresnet	Racines	9,8	76	7,448
—	—	—	Parties aériennes	16,3	30,5	4,971
Violacées	Viola lutea *C*	—	Racines	11,8	11,4	1,345
—	—	—	Parties aériennes	10,78	7,75	0,835
—	Viola tricolor	—	Plante entière	11,2	11,80	1,32
Caryophyllacées	Alsine verna	—	—	10,96	24,19	2,65
Sapindacées	Œsculus hippocastan.	Paris	Tige	?	0,06	
Ampélidacées	Vitis vinifera	Nuits	—	12,54	0,30	0,037
Légumineuses	Lens esculenta	Auvergne	Graines	8,24	1,16	0,095

—	Medicago sativa	—	—		0,33	
—	Robinia pseudo-acacia	Lormes	Feuilles	10	0,11	0,011
Rosacées	Prunus spinosa	Nuits	Rameaux	9	0,06	0,005
Plombaginacées	Armeria maritima	Moresnet	Racines	6,56	17,91	1,175
—	—	—	Organes aériens	10,93	4,20	0,459
Oleacées	Olea europæa	Corse	Feuilles	6,9	0,178	0,012
—	Fraxinus excelsior	Lormes	—	10,1	0,04	0,004
Gentianacées	Gentiana lutea	Auvergne	Racine	5,1	0,74	0,037
Solanacées	Solanum dulcamara	—	Tige		?	?
Loganiacées	Strychnos nux vomica	—	Graines	7,01	0,06	0,004
Scrofulariacées	Digitalis purpurea	Lormes	Fleurs, feuilles	8,57	0,37	0,032
—	—	Auvergne	Graines	3,4	1,55	0,053
Plantaginacées	Plantago lanceolata	Moresnet	Racines		36,6	
—	—	—	Tige, feuilles	9,6	9,12	0,875
Cucurbitacées	Bryonia dioïca	Auvergne	Rhizome	5,76	0,18	0,010
Caprifoliacées	Sambucus nigra	Lormes	Rameaux, feuilles et fruits	10,63	0,14	0,015
Composées	Arnica montana	Auvergne	Inflorescences	8,9	0,20	0,018
—	Tussilago farfara	—	Feuilles	26.8	0,14	0,037
Cryptogames						
Champignons	Psalliota campestris	—	Pied, chapeau	18,2	0,56	0,102
—	Polyporus officinalis	—	Chapeau	1,57	1,34	0,021
Algues	Laminaria saccharina	Manche	Thalle	14,38	0,07	0,010
—	Fucus vesiculosus	—	—	24,30	0,08	0,019
Cryptogames vasculaires	Equisetum linosum	Tours	Tout		?	?
—	Pteris aquilina	Essen	Frondes	14,94	1,60	0.239
—	Polystichum felixmus	—	Rhizome	4,64	1,29	0,06

deux expérimentateurs à la différence de race d'aspergillus.

Enfin, dans ces dernières années (1919), V. Birckner en Amérique, étudiant le zinc contenu dans divers aliments, l'a toujours trouvé dans les aliments de nature végétale étudiés.

En résumé, le zinc se retrouve dans toutes (ou presque toutes) les plantes, même celles qui poussent dans des terrains pauvres en zinc. Dans ces mêmes plantes on a pu le déceler dans les différentes parties : racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits. De plus, ce métal ne joue pas dans le végétal un rôle passif, ce n'est pas un composé toxique, absorbé par mégarde, il remplit au contraire un rôle indispensable, car s'il vient à manquer la plante s'étiole, dépérit et meurt.

CHAPITRE III

LE ZINC CHEZ LES INVERTÉBRÉS

I. Echinodermes et Annélides

Nous sommes peu renseignés sur la teneur en zinc des animaux appartenant à ces classes d'invertébrés. A notre connaissance, en effet, il n'a été fait qu'une seule analyse sur les oursins (Echinus esculentus) et une autre sur les sangsues (Hirudo officinalis). M. Delezenne opérant sur des poids de matière sèche de 4 gr. 30 (oursins) et de 3 gr. 22 (sangsue) ne fait que signaler la présence du zinc dans les deux échantillons sans donner de chiffre.

II. Arthropodes

Pour cette catégorie d'animaux les analyses sont plus nombreuses. Chez les Arachnides et les Insectes, M. Delezenne a retrouvé le zinc dans le corps des animaux suivants : araignée (Tegenaria vulgaris), mouche (Musca

domestica) et carabe (Carabus aureus). Un dosage fait sur ce dernier insecte a donné le chiffre de 0 gr. 181 de zinc par kilogr. de matière sèche.

Les Crustacés, par contre, ont été bien étudiés par trois auteurs : Philips (1917), Delezenne (1919) et Vladesco (1921).

Philips analysa les crustacés pêchés dans les îles Portugas et trouva du zinc dans tous les échantillons sauf dans le sang de l'écrevisse.

Pourtant ce dernier animal n'est pas une exception à ce point de vue, comme nous le montre le tableau suivant :

TABLEAU II (Delezenne, Vladesco)

Auteur	Animal	Organe analysé	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc °/₀₀ frais	Zinc °/₀₀ sec
			gr.	milligr.		
Delezenne	Tourteau	Hépato-pancréas	13,200	5,3	—	0,162
—	—	Muscle	10,500	9,2	—	0,355
—	Ecrevissse	—	4,090	2,8	—	0,277
Vladesco	Cirripèdes	Animal entier	4,37	4,25	—	0,393
—	Langoustine	—	5,00	1,5	0,027	0,122
—	Tourteau	Muscle	5,00	3,5	0,067	0,284
—	—	Branchies	2,45	1,5	0,035	0,248
—	—	Viscères	—	1,0	0,017	0,081

III. Mollusques

TABLEAU III (Delezenne)

Organe analysé	Animal	Poids de mat. sèche analysée	SO^4Zn pesé	Zn °/₀₀
		gr.	milligr.	
Hépato-pancréas	Escargot (Hélix Pom)	6,750	6,1	0,366
—	Ricarde (Pecten Jacob)	8,400	9,1	0,439
Muscle	—	13,650	4,3	0,127
Animal total	Moule (Mytilus edulis)	14,500	3,8	0,106

Comme le fait remarquer l'auteur, les organes des mollusques (de même que ceux des crustacés) peuvent contenir des quantités de zinc plus grandes que les organes correspondants des vertébrés. L'hépato-pancréas est très riche en zinc, mais cette teneur élevée en ce métal se remarque aussi pour le muscle où elle dépasse celle observée dans les mêmes organes des vertébrés. Le muscle du tourteau et de l'écrevisse lui a montré trois ou quatre fois plus de zinc que les muscles des mammifères ou des oiseaux.

Peu après le travail de M. Delezenne paraissait en Amérique (juin 1919) un mémoire de Hiltner et Wichmann sur le zinc dans les huîtres. Ces deux auteurs réunissent les dosages des six chimistes :

J. W. Sale (1914), du « Water Laboratory ».
H. J. Wichmann (1915), du « Denver Laboratory ».
Louis D. Elliot (1915), du « New-York Laboratory ».
Clarence L. Black (1915), du « Philadelphia Laboratory ».
C. W. Harrisson (1915), du « Boston Laboratory ».
L. Feldstein (1917), du « Denver Laboratory ».

Les huîtres analysées provenaient de différents points de la côte de l'Atlantique, elles étaient pêchées tantôt près des ports, tantôt au large. La somme des analyses dépasse plus de 150, aussi n'énumérerons-nous pas tous les chiffres de chaque échantillon. Nous nous contenterons de donner les taux maximum et minimum des analyses effectuées par chacun des six chimistes.

J. W. Sale. Zn ‰ : maximum 0,620 (1) (Severn River) ; minimum 0,026 (Severn River)

(1) Les auteurs ne spécifient pas si leurs chiffres sont rapportés au poids sec ou au poids de matière fraîche.

H. J. Wichmann. Zn °/₀₀	maximum	1,1685	(South Norwalk)
	minimum	0,1337	(Crisfield)
Louis D. Elliot. Zn °/₀₀	maximum	2,903 (?)	(Perth Amboy) indust. du cuivre
		2,298 (?)	id.
	minimum	0,170	(Chesapeake Bay)
Clarence L. Black. Zn °/₀₀	maximum	0,779	(Bivalve)
	minimum	0,146	(Parkers Bay)
C. W. Harrisson. Zn °/₀₀	maximum	1,220	(Wellfleet)
	minimum	0,392	(Hyde Hole)
L. Feldstein. Zn °/₀₀	maximum	1,026	(Wellflet)
	minimum	0,224	(Wellflet)

Louis D. Elliot, en même temps qu'il a dosé le zinc dans les huîtres, l'a dosé aussi dans l'eau qu'elles contenaient; il en a trouvé dans un cas jusqu'à 0 gr. 108 par litre d'eau. La teneur en zinc de l'eau des huîtres varie en général avec la teneur des huîtres, mais pourtant on ne peut pas établir entre les deux un rapport absolu. Les huîtres, d'après les auteurs américains cités ci-dessus, seraient des animaux très riches en zinc, puisque ce métal peut exister en elles à un taux de plus de deux grammes p. 1.000. Nous donnons même le chiffre de 2 gr. 903 p. 1.000 dans une analyse de L. D. Elliot, mais ce dernier spécifie que l'endroit où ces mollusques ont été pêchés est le siège d'une industrie du cuivre. Il est possible qu'il s'agisse ici d'une accumulation anormale du zinc dans les huîtres par suite de la pollution de l'eau. D'autre part on peut remarquer qu'il y a des écarts très grands dans la richesse en zinc des échantillons. Si l'on considère ceux qui ont été pêchés dans le même lieu,

ainsi les huîtres de Severn River et de Wellfleet, on trouve des teneurs en zinc très différentes : 0 gr. 620 et 0 gr. 026 d'une part, 1 gr. 220, 1 gr. 026 et 0 gr. 224 d'autre part.

Les conclusions de Hiltner et Wichmann sont celles-ci :

« On trouve toujours du zinc dans les huîtres, du moins dans celles qui sont récoltées sur les côtes de l'Atlantique.

» Il n'y a pas de rapport direct entre le poids des huîtres et celui du zinc qu'elles contiennent, ni entre leur teneur en zinc et la teneur en ce métal de l'eau dans laquelle elle vivent.

» Comme dans le Sycotypus (recherches de Bradley et Mendel), le zinc est probablement toujours associé au cuivre.

» Il paraît vraisemblable que le zinc, tout aussi bien que le cuivre, peut être absorbé et retenu par les huîtres en plus grande quantité qu'elles n'en ont besoin pour leur vie. »

Vladesco, dans sa thèse, a étudié lui aussi les mollusques au point de vue de leur teneur en zinc. Ses résultats sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU IV (Vladesco)

Animal	Organe analysé	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zn °/₀₀	
					Frais	Sec
—	—	—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
Gryphea angulata	Animal entier	82,2	3,5	19,50	0,412	2,257
—	—	82,9	3,9	36,25	0,644	3,766
—	—	83,1	3,8	42,0	0,737	4,479
—	—	84,4	4,0	35,5	0,501	3,595
—	—	80,7	0,85	5,5	0,506	2,623
—	—	80,9	2,35	31,5	1,037	5,429

Animal	Organe analysé	H^2O °/₀	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zn °/₀₀	
					Frais	Sec
			gr.	milligr.		
Gryphea angulata	Animal entier	81,1	2,9	33,25	0,878	4,645
—	—	81,7	4,1	72,5	1,311	7,166
—	—	82,7	4,15	21,25	0,359	2,074
—	—	84,2	1,25	11,50	0,589	3,728
—	—	80,8	5,0	19,7	0,307	1,60
—	Muscle	78,4	1,05	3,75	0,313	1,447
—	Manteau	84,4	1,25	21,25	1,074	6,887
—	Branchies	87,8	0,55	7,25	0,652	5,345
—	Reste du corps	75,3	1,25	40,25	3,225	13,0481
—	Muscle	81,5	0,50	0,75	0,111	0,60
—	Manteau et branchies	84,5	1,45	7,5	0,325	2,096
—	Hépato-pancréas	76,7	1,05	3,75	0,337	1,447
—	Reste du corps	75,1	1,05	4,0	0,384	1,543
Seiche	Animal entier		5,85	2,0		0,077
Ostrea edulis	—	82,2	2,65	6,25	0,169	0,954
—	—	82,3	3,25	12,25	0,27	1,526
—	—	83,0	3,85	9,0	0,161	0,948
—	—	81,6	4,2	12,0	0,213	1,157
Venus verrucosa	—	73,8	3,15	1,0	0,033	0,127
Tapes decusatus	—	83,5	3,9	1,0	0,017	0,102
Cytherea chione	—	82,6	1,7	0,5	0,02	0,118
—	—	83,7	1,4	0,75	0,035	0,214
—	—	83,0	2,4	1,0	0,028	0,166
Patella vulgata	—	73,0	2,35	1,0	0,046	0,17
—	—	73,0	2,35	1,25	0,059	0,217
—	—	77,3	3,0	0,75	0,023	0,10
Mytilus edulis	—	81,2	4,5	1,25	0,021	0,113
Pecten jacobæus	—	81,2	5,0	6,0	0,093	0,493
—	—	78,3	4,3	4,0	0,078	0,377
Littorina littorea	—	74,7	3,8	1,15	0,04	0,16
—	—	73,2	2,8	1,0	0,038	0,143
Escargot	—	82,1	4,9	1,75	0.026	0,145
Cardium edule	—	78,6	6,1	1,0	0,014	0,066
Pecten jacobæus	Muscle	77,9	6,75	3,75	0,05	0,225
—	Manteau	87,4	1,8	1,5	0,043	0,338
—	Branchies	80,6	0,9	1,0	0,086	0,444
—	Portion rouge du pied	80,4	1,7	8,75	0,409	2,088
—	Reste du corps	78,3	4,0	3,75	0,082	0,38

Il ajoute : « On voit d'après ces analyses que l'espèce la plus riche en zinc est la « Gryphea angulata » dont la teneur varie entre 0 gr. 359 et 1 gr. 311 p. 1.000 de matière vivante ou 2 gr. 074 à 7 gr. 166 de zinc par kilogr. de matière sèche. Après elle c'est l'Ostrea edulis chez laquelle le pourcentage est compris entre 0 gr. 161 et 0 gr. 027 p. 1000 de matière vivante ou entre 0 gr.948 et 1 gr. 157 par kilogr. de matière sèche. » Ces derniers chiffres sont comparables à ceux donnés pour le même animal par Hiltner et Wichmann. Les huîtres analysées par Vladesco provenaient du Morbihan.

Les analyses de Hiltner et Wichmann et de Vladesco confirment les constatations de M. Delezenne qui, comme nous l'avons dit, avait vu que les mollusques contenaient proportionnellement plus de zinc que les vertébrés.

Enfin, pour être complet, nous devons signaler les recherches de Bradley et celles de Mendel et Bradley. Bradley, en 1904, signale la présence du zinc dans le foie du « Sycotypus canaliculatus » et du « Fulgur carica ». En 1905, Mendel et Bradley retrouvent le zinc dans le foie et le sang du « Sycotypus » et de l'« Urosalpynx cinerea », mais ils n'en trouvent pas des quantités appréciables dans les animaux suivants : Mytilus edulis, Modiola pheatula, Argina pexata et Ostrea virginiana.

CHAPITRE IV

LE ZINC CHEZ LES VERTÉBRÉS OVIPARES

I. Poissons

M. Delezenne ne nous fournit qu'un seul exemple de poisson dans lequel il ait recherché le zinc : l'anguille.

TABLEAU V (Delezenne)

Organe analysé	Animal	Poids de matière analysée à l'état humide	Poids de matière analysée à l'état sec	SO^4Zn pesé	Zn ‰ frais	Zn ‰ sec
		gr.	gr.	milligr.		
Foie.	Anguille	59,80	14,800	11	0,073	0,301
Muscle.	—	61,30	12.630	3,3	0,021	0,105
Rate.	—	7,280	1,5	Présent	Présent	Présent
Peau.	—	—	3,200	—	—	—

L'auteur remarque après cette analyse la prépondérance du foie sur le muscle au point de vue de la richesse en zinc. De plus il ajoute : « L'anguille nous a donné pour le foie la teneur en zinc la plus élevée que nous ayons obtenue chez les vertébrés à sang froid ; notons

en même temps que le foie de l'anguille est particulièrement riche en phosphatides. »

Ghigliotto a retrouvé lui aussi du zinc dans la chair des poissons.

Vladesco, de son côté, nous donne un nombre assez grand de dosages.

TABLEAU VI (Vladesco)

Animal	Organe analysé	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zn ‰ frais	Zn ‰ sec
			gr.	milligr.		
Hareng	Animal entier	77,6	4,05	0,97	0,022	0,097
—	—	73,7	5,00	2,45	0,05	0,198
Ide	—	78,8	4,05	6,75	0,142	0,670
—	—	74,9	4,87	1,75	0,036	0,145
—	—	70,7	4,82	0,75	0,018	0,063
Tanche	—	80,8	5,48	4,25	0,06	0,314
—	—	80,7	5,28	5,50	0,081	0,422
—	—	79,2	4,8	5,00	0.088	0,424
—	—	76,2	5,4	1,75	0,031	0,13
Carpe	—	79,4	5,0	3,75	0,063	0,304
—	—	79,6	5,0	3,25	0,054	0,263
Hareng	—	75,7	4,05	0,75	0,018	0,074
—	—	71,0	5,0	2,0	0,047	0,162
—	—	73,1	4,8	1,5	0,034	0,127
—	—	75,0	5,0	2,0	0,04	0,162
—	Viscères et branchies	81,8	2,9	0,5	0,013	0,069
Carrelet	Animal entier	79,8	5,0	1,25	0,02	0,101
Anguille	—	73,3	5,0	1.75	0,038	0,142

Les résultats de Vladesco sont, comme l'on peut s'en rendre compte, comparables à ceux de M. Delezenne. Mais toutefois on ne doit pas strictement les juxtaposer, parce que Vladesco a analysé des animaux entiers tandis que M. Delezenne analysait chaque organe séparément. Les résultats sont intéressants à différents points de vue et plus tard nous reviendrons sur ce sujet lorsque nous

aurons à étudier la répartition du zinc dans l'organisme animal.

Enfin, quelques mois après Vladesco, Bodansky dans une note à l'Académie des sciences étudiait la « Répartition du zinc dans l'organisme des poissons » (novembre 1921). D'après les chiffres de Bodansky on voit encore nettement la richesse plus grande du foie en zinc. Nous devons remarquer aussi que le taux du zinc dans le squelette du « Catfish » est très élevée, ce qui ordinairement n'est pas le cas pour le squelette des mammifères à l'état normal.

TABLEAU VII (Bodansky)

Animal	Organe analysé	Zn $^0/_{00}$ à l'etat frais
Red Snapper	Muscle	0,023
—	Vessie natatoire	0,036
—	Branchies	0,056
—	Nageoire et queue	0,100
—	Peau	0,106
—	Squelette	0,165
—	Arcs branchiaux	0,184
—	Estomac	0,191
—	Rate	0,435
—	Foie	0.555
Cat fish	Muscles	0,081
—	Nageoires et peau	0,122
—	Foie	0,310
—	Squelette	0,930
—	Branchies et arcs branchiaux	1,025

II. — **Batraciens**

Seuls de ce groupe, la grenouille et le crapaud ont été étudiés. Vladesco a dosé le zinc dans le crapaud (corps

entier) et M. Delezenne dans le foie, le muscle et la peau de la grenouille et du crapaud. Notons déjà la richesse relative en zinc de la peau de grenouille.

TABLEAU VIII (Delezenne, Vladesco)

Auteur	Animal	Organe analysé	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc %oo frais	Zinc %oo sec
				gr.	milligr.		
Delezenne	Grenouille	Foie	»	10,630	1,9	0,021	0,072
—	—	Muscle	»	8,285	1,4	0,014	0,068
—	—	Peau	»	9,225	5,9	»	0,259
—	Crapaud	—	»	»	Présent	»	Présent
Vladesco	—	Animal entier	81,4	4,95	2,0	0,031	0,164
—	—	—	81,7	5,0	2,1	0,031	0,17
—	—	—	79,3	4,6	1,75	0,032	0,154
—	—	—	74,0	4,8	1,0	0,013	0,084

III. — **Reptiles**

Pour cette classe d'animaux nous n'avons trouvé dans a littérature que les travaux de M. Delezenne qui a recherché le zinc dans les quatre sortes d'animaux suivants : couleuvre, vipère, lézard et tortue. Les neuf analyses qu'il a faites sont très interessantes et nous aurons l'occasion d'y revenir lorsque nous analyserons le rôle du zinc dans le venin des serpents. Remarquons simplement ici que le taux de ce métal chez les serpents, notamment chez la vipère, n'est pas plus élevé que dans les autres classes d'animaux.

TABLEAU IX (Delezenne)

Animaux	Organes analysés	Poids de matière analysée à l'état humide	Poids de matière analysée à l'état sec	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
		gr.	milligr.			
Couleuvre à collier	Foie	33,750	8,600	2,9	0,034	0,136
Vipère (Vip. aspis)	—	54,440	13,450	6,8	0,050	0,204
—	—	23,010	5,630	3,1	0,053	0,223
—	Rein	13,600	3,125	1,2	0,035	0,155
—	Muscles	72,200	15,250	6,5	0,030	0,172
Couleuvre	Peau	»	8,380	5,4	»	0,261
Vipère (Vip. aspis)	—	»	9,650	4,8	»	0,201
Lézard	—	»	1,850	Présent	Présent	Présent
Tortue	Ecaille	»	2,150	Présent	—	Présent

IV. — Oiseaux

Le canard, le coq, la poule et le moineau, seuls individus étudiés, ne font pas exception à la règle et leurs tissus contiennent du zinc. Pour le canard nous avons les intéressantes études de M. Delezenne qui montrent toujours la richesse du foie en zinc.

TABLEAU X (Delezenne)

Animal	Organe analysé	Poids de matière analysée à l'état humide	Poids de matière analysée à l'état sec	SO^4Zn pesé	Zn ‰ frais	Zn ‰ sec
		gr.	gr.	milligr.		
Canard	Foie	13,850	4,725	2,3	0,067	0,197
—	—	45,180	10,100	8,5	0,076	0,341
—	Muscle	36,500	9,640	2,4	0,027	0,102
—	Plumes	»	11,200	3,8	»	0,137

Vladesco donne des chiffres comparables pour le moineau et la poule (sauf pour le premier chiffre que nous

commenterons ultérieurement). Il nous montre ensuite que le testicule du coq n'a pas une teneur en zinc très élevée.

TABLEAU XI (Vladesco)

Animal	Organe analysé	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zn ‰ frais	Zn ‰ sec
			gr.	milligr.		
Moineau	Animal entier	65,7	9,4	2,25	0,033	0,097
—	—	66,7	8,8	3,0	0,046	0,138
Poule	—	68,4	6,2	13,0	0,314	0,993
—	—	71,0	5,4	4,0	0,087	0,30
—	—	65,4	5,45	3,0	0,077	0,222
—	—	66,9	6,3	1,5	0,032	0,097
—	—	58,7	5,4	3,0	0,093	0,225
Coq	Testicule	84,4	2,75	1,75	0,04	0,258

En outre, les auteurs cités ci-dessus, ainsi que d'autres, ont recherché le zinc dans l'œuf des oiseaux. Ces études offrent un grand intérêt, non seulement pour établir la diffusion du zinc dans le règne animal, mais encore au point de vue de la biologie générale.

Déjà, en 1877, Lechartier et Bellamy le dosèrent dans dix-huit œufs de poule (pesant 1.152 gr.) et trouvèrent 20 milligrammes d'oxyde de zinc, ce qui fait pour chaque œuf plus d'un milligramme de ZnO. M. Delezenne l'a toujours trouvé dans les œufs de poule et plusieurs analyses lui « ont donné des chiffres variant entre un milligramme et un milligramme et quart de zinc pour un œuf de 60 grammes environ ». Il l'a caractérisé également dans les œufs de couleuvre et de vipère. Des œufs de ce dernier reptile même, non développés, se sont montrés bien plus riches en zinc que ceux des oiseaux. Mais Delezenne ne donne pas ici de chiffre précis. Birckner, en 1919, arrive lui aussi aux mêmes taux : un œuf entier

contient environ un milligramme de zinc. Mais, fait intéressant, tout ce zinc se trouve pratiquement dans le jaune, le blanc n'en contient que des traces et la coquille pas du tout.

Œuf entier	Zn = 0,001
Jaune d'œuf	Zn = 0,00074
—	Zn = 0,001
Blanc d'œuf	Zn = traces
Coquille	Zn = néant

Ces analyses sont confirmées par celles de Vladesco qui, également, constate l'absence totale de zinc dans le blanc et la coquille de l'œuf.

TABLEAU XII (Vladesco)

Partie analysée	H^2O %	Poids analysé	SO^4Zn pesé	Zn ‰ Frais	Zn ‰ Sec
		gr.	milligr.		
Œuf entier	»	45,05 (frais)	1,5	0,014	»
—	»	51,55 (frais)	1,75	0,014	»
—	»	66,0 (frais)	2,25	0,014	»
Jaune	50,0	5,1 (sec)	1,25	0,049	0,099
Blanc	86,7	5,0	0	0	0
Coquille	11,5	11,5	0	0	0

Les trois premières analyses sont curieuses : le chiffre de zinc rapporté à mille grammes est rigoureusement le même quel que soit le poids de l'œuf analysé ; il semble bien que c'est là le taux optimum pour le développement ultérieur de l'embryon.

Le zinc a été étudié, en outre, dans le sang des vertébrés ovipares (Delezenne), mais il nous a semblé préférable de ne pas citer ces études dans ce chapitre et de réunir les divers résultats obtenus sur le sang et les sécrétions des vertébrés en général, dans un chapitre ultérieur.

CHAPITRE V

LE ZINC CHEZ LES MAMMIFÈRES

Les premières recherches sur la présence du zinc chez les mammifères datent de 1877. A cette époque Lechartier et Bellamy, dans le travail dont nous avons déjà parlé, en même temps qu'ils caractérisaient le zinc dans les œufs, le dosèrent dans le tissu musculaire du bœuf : 913 gr. de ce tissu donnèrent à ces auteurs 30 millĩgr. d'oxyde de zinc. Mais ensuite il nous faut arriver à M. Delezenne pour trouver dans la littérature scientifique des travaux se rapportant au zinc chez les mammifères. Depuis sa thèse de doctorat ès sciences (1919), au contraire, les recherches se sont multipliées. Les matériaux sont considérables et comme leur importance est grande nous croyons nécessaire de nous arrêter un peu plus sur ce sujet, et de classer les résultats suivant les divers organes étudiés. Nous dirons d'abord que Ghigliotto a lui aussi retrouvé du zinc dans un fœtus bovin. Nous croyons inutile de donner ici la plupart des résultats de Giaya qui prouvent simplement l'existence

du zinc dans l'organisme des mammifères. Mais comme ce dernier a dosé le zinc dans des échantillons composés de plusieurs organes et que, de plus, les taux donnés ne se rapportent qu'au poids de matière fraîche, les chiffres fournis ont une importance purement documentaire. Ils ne représentent que la moyenne des teneurs de chaque organe. Or, comme l'on sait que ces teneurs sont soumises à des influences multiples, on ne peut pas attribuer à chaque tissu la quantité de zinc qu'il renferme véritablement. Ces chiffres indiquent donc simplement l'extrême diffusion du zinc dans l'organisme de l'animal, diffusion qui avait été établie auparavant beaucoup plus scientifiquement par M. Delezenne.

TABLEAU XIII (Delezenne, Vladesco)

Le zinc des organes des mammifères

Organe	Animal	Auteur	H^2O ‰	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zn ‰ frais	Zn ‰ sec
	—			—			
				gr.	milligr.		
Cerveau.	Chien	Delezenne	»	19,625	16,9	0,092	0,348
—	—	—	»	11,230	11,3	0,087	0,407
—	Cheval	Vladesco	78,7	5,0	2,5	0,043	0,203
—	—	—	77,8	5,0	3,5	0,062	0,284
—	Lapin	—	79,0	2,0	1,5	0,064	0,304
—	—	—	77,4	2,1	1,0	0,044	0,193
—	—	—	78,1	4,25	1.5	0,031	0,143
Moelle épinière.	Cheval	—	64,3	5,0	2,5	0,073	0,203
Muqueuse gastriq.	Chien	Delezenne	»	5,05	1,1	0,018	0,088
Muqueuse duodénale.	—	—	»	7,20	2.8	0,029	0,157
Estomac.	Cheval	Vladesco	»	5.0	2,5	»	0,203
—	Lapin	—	83,0	4,45	1,5	0,023	0,136
Intestin grêle.	Cheval	—	»	5,0	2,25	»	0,182
—	Lapin	—	84,0	2,7	0,75	0,018	0,113
Gros intestin.	—	—	84,0	4,75	1,75	0,024	0,149
Contenu stomacal.	—	—	»	13	2,25	»	0,07
Contenu intestinal.	—	—	»	8,25	3,0	»	0,11
Parotide.	Cheval	—	70,0	5,0	2,0	0,049	0,163

Foie.	Lapin	Delezenne	»	15,462	6,9	0,045	0,180
—	—	—	»	9,112	4,4	0,048	0,195
—	—	Vladesco	73,3	4,0	5,0	0,135	0,506
—	—	—	74,8	5,0	1,5	0,03	0,121
—	—	—	74,8	5,0	1,5	0,03	0,121
—	Cheval	—	69,4	5,0	3,0	0,074	0,243
—	Chien	Delezenne	»	18,725	5,7	0,036	0,123
—	Bœuf	—	»	11,050	3,9	0,043	0,142
Pancréas.	Chien	—	»	5,90	2,6	0,048	0,178
—	Bœuf	—	»	12,8	3,8	0,023	0,120
—	Cheval	Vladesco	»	5,0	3,0	»	0,243
Rate.	Chien	Delezenne	»	4,68	1,3	0,023	0,112
—	—	—	»	12,25	4,8	0,029	0,158
—	Cheval	Vladesco	77,8	5,0	2,5	0,045	0,203
Capsules surénales.	—	—	75.0	5,0	4,5	0,091	0,365
Thyroïde.	—	—	»	5,0	2,0	»	0,163
—	—	Delezenne	»	12,80	2,2	0,017	0,069
Thymus.	Bœuf	—	»	18,830	18,7	0,099	0,402
—	—	—	»	9,240	7,9	0,073	0,346
Glande mammaire.	Cheval	Vladesco	59,3	5,0	11,0	0,363	0,891
—	—	—	59,3	5,0	10,5	0,346	0,851
—	—	—	»	5,0	2.5	»	0,203
Reins.	Lapin	Delezenne	»	13,23	7,2	0,043	0,220
—	—	Vladesco	74,6	3,2	1,0	0.032	0,127
—	Cheval	—	82,8	5,0	4,0	0,057	0,324
—	Chien	Delezenne	»	15,4	5,6	0,030	0.146
Poumons.	Cheval	—	»	»	Présent	Présent	Présent
—	—	Vladesco	78,8	5,0	2,25	0,039	0,182
Cœur.	—	—	63,0	5,0	3,25	0,071	0,263
—	Lapin	—	78,0	1,0	0,50	0,045	0,203
Ganglion lymphat.	Cheval	—	82,8	5,0	3,0	0,042	0,243
—	—	—	82,5	5,0	12,1	0,172	0,980
Ovaire.	Jument	—	83,9	5,0	2,5	0,033	0,203
Testicule.	Cheval	—	69,0	5,0	9,0	0,227	0,729
—	—	—	69,0	5,0	8,5	0,214	0,629
—	—	—	»	5,0	3,0	»	0,243
—	Lapin	—	81,3	1,5	0,75	0,038	0,202
—	—	—	69,0	1,65	1,0	0,076	0,245
Muscle lisse.	Cheval	—	81,8	5,0	3,75	0,055	0,304
Muscle strié.	—	—	77,3	5,0	3,25	0,06	0,263
Muscle.	Lapin	—	76,0	4.15	0,75	0,017	0,073
—	—	—	72,1	5.0	1,0	0,023	0,081
—	—	Delezenne	»	15,28	3,2	0,020	0,084
—	Chien	—	»	12,40	3,0	0,020	0,098
—	Bœuf	—	»	9,50	2,8	0,021	0,119

Graisse.	Bœuf	Delezenne	»	12,80	Traces.	»	Traces
Os.	—	—	»	8,20	Présent	»	Présent
—	Cheval	Vladesco	23,0	5,0	5,0	0,309	0,405
Moelle osseuse.	—	—	90,0	5,0	4,0	0,032	0,324
Os avec moelle.	Lapin	—	38,4	3,95	0,50	0,032	0,051
Cartilage.	Bœuf	Delezenne	»	6,55	Présent	»	Présent
Pean.	Cheval	Vladesco	»	5,0	2,5	»	0,203
—	Lapin	—	79,0	4,55	3,5	0,065	0,312
Poils.	Cheval	Delezenne	»	4,15	2,9	»	0,283
—	—	Vladeseo	»	5,0	3,5	»	0,284
—	Lapin	—	»	5,0	3,0	»	0,249
—	—	—	»	5,0	3,25	»	0,263
Crins.	Cheval	Delezenne	»	8,44	5,3	»	0,254
Sabot.	—	—	»	11,30	4,4	»	0,157
—	—	Vladesco	»	5,0	2,5	»	0,203

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de l'étude de tous ces chiffres ? Nous devons tout d'abord faire remarquer qu'ils émanent de deux auteurs différents et qu'ils sont eux-mêmes très dissemblables. Cependant, si nous nous rapportons à l'opinion de M. Delezenne, nous voyons, d'après celui-ci, que les tissus les plus riches en zinc sont les centres nerveux et le thymus, tandis qu'au contraire les moins riches sont la rate, le muscle et la thyroïde ; entre ces deux extrêmes se trouvent le foie, le pancréas, le rein. Vladesco dit de son côté : « La conclusion de Delezenne (et Giaya) d'après laquelle le tissu nerveux serait le plus riche n'est pas valable. Tout ce qu'on peut soutenir à cet égard c'est que le foie et le cerveau sont parmi les organes les plus riches en zinc et que le muscle au contraire est des plus pauvres. » Comment peut-on interpréter ces conclusions différentes en apparence ? Nous devons d'abord indiquer que la conclusion de Giaya d'après laquelle le tissu nerveux serait le plus riche en zinc s'applique à l'homme et non pas aux mammifères en général, distinction qui a son impor-

tance comme nous aurons l'occasion de le montrer plus loin; en outre, les chiffres de Giaya se rapportent simplement au poids d'organe frais, et, comme la teneur en eau de chaque organe n'est pas identique, ces contradictions apparentes peuvent s'expliquer ainsi.

D'autre part, Delezenne n'est pas aussi exclusif que veut bien le dire Vladesco, et, s'il a établi une classification des tissus au point de vue de leur teneur en zinc, il ne l'a fait que dans ses tableaux, où les chiffres se remarquent beaucoup mieux, étant placés dans un ordre décroissant. Mais, si l'on regarde bien et les résultats de Vladesco et ceux de M. Delezenne, on s'aperçoit que les animaux étudiés sont différents et assez nombreux : chien, bœuf, lapin, cheval. Les mêmes tissus de ces différents animaux sont-ils égaux au point de vue de la richesse en zinc ? Il est permis d'en douter. Puisque des animaux de même espèce présentent des taux de zinc différents pour le même organe, à plus forte raison peut-il en être de même pour les animaux d'espèce différente.

L'explication de ces discordances nous est donnée, d'ailleurs, par Gabriel Bertrand et Vladesco : « La teneur en zinc ne varie pas seulement d'un organe ou d'un tissu à un autre, mais elle varie encore, d'une manière parfois importante, dans le même organe ou tissu suivant l'individu ; par exemple de 0 gr. 24 à 0 gr. 98 p. 1000 dans les ganglions lymphatiques, de 0 gr. 21 à 0 gr. 73 p. 1000 dans les testicules, de 0 gr. 20 à 0 gr. 89 p. 1000 dans les glandes mammaires (cheval), etc... » Ces différences individuelles existent donc, mais les différences dans les espèces sont encore aussi nettes ; ainsi pour les testicules nous trouvons :

Chez le cheval 0 gr. 24 et 0 gr. 729 ;
Chez le lapin 0 gr. 245 et 0 gr. 202.

Pour le cerveau :

Chez le cheval 0 gr. 203 et 0 gr. 284 ;
Chez le lapin 0 gr. 304 et 0 gr. 193 ;
Chez le chien 0 gr. 348 et 0 gr. 407.

Il nous semble donc logique de conclure qu'on ne peut pas établir de classification nette des organes au point de vue de leur richesse en zinc, tant à cause des différences tenant à l'espèce qu'à celles tenant à l'individu. De plus, le zinc n'étant pas un constituant inerte de la cellule, il est possible qu'un organe ou tissu inactif à un moment, et ayant alors une teneur peu élevée en zinc, voie cette teneur augmenter lorsqu'il entre en activité. Ce cas peut se produire pour le testicule et expliquer les divergences déjà notées. Cette hypothèse, d'autre part, peut s'appliquer tout aussi bien à la glande mammaire et aux glandes à sécrétion interne.

Cependant, même en utilisant les chiffres donnés pour des animaux divers, nous sommes forcé de convenir, et Vladesco le fait, de la prépondérence habituelle du foie sur le muscle et de remarquer avec Delezenne que le plus souvent les organes les plus riches en zinc sont ceux qui contiennent ou beaucoup de phosphatides ou beaucoup de nucléoprotéides. Nous pensons même que l'on peut dire que les organes riches en épithéliums (ou endothéliums : acini, tissus épithéliaux ou endothéliaux de toute sorte), c'est-à-dire ceux qui possèdent le plus de noyaux cellulaires, sont ceux dont la teneur en zinc est la plus forte. Une place à part doit être même réservée à l'épiderme et à ses annexes qui remplissent sans doute un rôle d'élimination.

CHAPITRE VI

LE ZINC CHEZ L'HOMME

De même qu'il existe dans les différents organes des mammifères, le zinc se retrouve aussi chez l'homme. Cependant cette étude n'a pas été poussée aussi loin que dans les autres catégories d'êtres pour de multiples raisons. En premier lieu, les auteurs qui se sont occupés de cette question ont cherché simplement à démontrer l'existence constante de ce métal dans tout le règne animal ; quelques analyses de tissu humain étaient seulement nécessaires pour cela. De plus, les matériaux destinés à l'analyse ne sont pas faciles à se procurer, et, comme le plus souvent ils proviennent d'autopsies, on peut se demander si le métabolisme du zinc n'a pas été troublé par la maladie cause de la mort et ainsi le taux du zinc modifié. Toutefois les résultats des différents chercheurs sur ce sujet concordent assez avec ceux obtenus chez les mammifères. Ici encore, nous pouvons noter la prépondérance du foie sur le muscle, et en général sur la plupart des organes ou tissus, même le

cerveau. L'épidèrme, d'autre part, montre une assez grande richesse en zinc, ce qui semble bien confirmer l'hypothèse d'après laquelle ce tissu serait pour ce métal une voie d'élimination.

Dès 1874, Raoult et Breton signalent la présence du zinc dans le corps humain. Ils en effectuèrent même le dosage, mais les chiffres qu'ils donnent sont soumis à des causes d'erreur multiples tenant au peu de précision de la méthode de dosage employée.

Il en est de même des dosages effectués par Lechartier et Bellamy sur le foie d'un typhique et d'un phtisique. Rost et Weitzel ont caractérisé, eux aussi, le zinc dans tous les organes des cadavres et estiment que le foie est l'organe qui en contient le plus. Les mêmes résultats positifs sont enregistrés par Delezenne, Ghigliotto, Giaya et Vladesco.

Nous rassemblons en un seul tableau les résultats des divers auteurs pour que l'on puisse se faire une idée d'ensemble sur le taux du zinc dans quelques organes humains :

TABLEAU XIV (Delezenne, Vladesco, Giaya)

Organe	Age	Auteur	H^2O °/₀	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zn °/₀₀ frais	Zn °/₀₀ sec
				gr.	milligr.		
Cerveau.	2 ans	Vladesco	80,1	3,4	1,0	0,024	0,118
—	50 ans	—	77,6	5,0	1,75	0,032	0,142
—	—	Giaya	—	—	—	0,045	—
—	—	—	—	—	—	0,053	—
Estomac.	—	—	—	—	—	0,041	—
Intestins.	—	—	—	—	—	0,012	—
—	—	—	—	—	—	0,012	—
—	—	—	—	—	—	0,016	—
Foie.	3 ans	Vladesco	72,6	2,55	1,75	0,076	0,278
—	21 ans	—	71,8	5,0	2,5	0,057	0,202

Foie.	50 ans	Vladesco	70,3	5,25	2,75	0,063	0,213
—	—	—	70,3	5,25	3,0	0,068	0,213
—	57 ans	—	74,6	4,85	4,25	0,09	0,354
—	—	Giaya	—	—	—	0,016	—
Rate.	—	—	—	—	—	0,044	—
Thymus.	3 ans	Vladesco	72,7	1,7	0,75	0,048	0,177
—	—	—	—	3,75 frais	1,0	0,101	—
Reins.	—	Giaya	—	—	—	0,06	—
Poumons.	—	—	—	—	—	0,036	—
—	—	—	—	—	—	0,030	—
Cœur (+ sang).	—	—	—	—	—	0,033	—
—	—	—	—	—	—	0,044	—
Ganglion lymph.	2 ans	Vladesco	79,2	0,5	0,25	0,042	0,200
—	3 ans	—	—	7,75 frais	0,25	0,012	—
—	57 ans	—	80,6	1,45	0,75	0,040	0,209
Testicule.	2 ans	—	75,9	0,96	0,75	0,076	0,315
—	21 ans	—	76,8	6,5	1.5	0,022	0,094
—	50 ans	—	83,3	5,4	1,25	0,017	0,094
—	57 ans	—	84,7	3,5	0,5	0,014	0,095
Os.	70 ans	Giaya	—	—	—	traces	—
—	Nouveau-né	—	—	—	—	traces	—
Epiderme.	—	Delezenne	—	4,65	3,2	—	0,279

Enfin, nous avons nous-même dosé le zinc dans quelques organes humains normaux. Nos chiffres sont, comme on peut le voir, tout à fait comparables à ceux des auteurs qui ont étudié la question avant nous :

TABLEAU XV (Personnel)

Organe	H^2O °/₀	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc °/₀₀ frais	Zinc °/₀₀ sec
		gr.	millig.		
Rate.	75,67	5,00	2,2	0,042	0,198
Foie.	67,70	5,00	4,4	0,115	0,356
Rein.	78,10	5,00	3,9	0,068	0,316
Utérus.	74,10	5,00	2,1	0,032	0,170

CHAPITRE VII

LE ZINC DANS LE SANG ET LES SÉCRÉTIONS DES VERTÉBRÉS

Sang. — Dans tous les organes de l'homme ou des vertébrés que l'on a étudiés jusqu'à ce jour on a trouvé du zinc. Il est tout naturel qu'on ait recherché ce métal dans le sang et le produit de sécrétion des divers animaux. M. Delezenne, le premier, a montré que le zinc existait dans le sang de tous les vertébrés. Son tableau que nous reproduisons est tout à fait significatif à ce sujet.

TABLEAU XVI (Delezenne)

Espèce animale	Poids de sang analysé à l'état		SO^4Zn pesé	Proportion de zinc ‰ de sang	
	humide	sec		humide	sec
	gr.	gr.	milligr.		
Homme	78,5	13,570	4,0	0,0206	0,120
Lapin	102,5	16,835	4,8	0,0190	0,116
—	98,5	16,150	5,5	0,0232	0,140
—	88,5	14,560	5,8	0,0261	0,161
Cobaye	95,2	16,730	4,1	0,0174	0,099

Chien	77,3	14,830	3,5	0,0184	0,095
—	79,1	15,250	4,4	0,0225	0,116
Cheval	80,2	15,430	3,0	0,0151	0,184
Bœuf	77,5	13,790	4,1	0,0214	0,120
Hérisson	22,3	4,200	Présent	Présent	Présent
Canard	80,8	14,170	4,6	0,0213	0,131
Poulet	94,8	14,660	4,6	0,0197	0,127
Couleuvre à collier	30,5	5,127	2,1	0,0279	0,164
Vipera aspis	31,3	5,207	2,5	0,0330	0,194
—	37,9	6,860	2,7	0,0290	0,159
Lézard vert	15,3	2,800	Présent	Présent	Présent
Grenouille	78,5	10,1	1,9	0,0098	0,076
Anguille	72,7	11,8	2,3	0,0126	0,078

Il est à remarquer que Vladesco pour le sang du lapin trouve sensiblement le même chiffre que Delezenne : 0 gr. 148, et Delezenne 0 gr. 116, 0 gr. 140 et 0 gr. 161 pour mille grammes de poids sec.

Urines. — M. Delezenne a pu déceler le zinc dans les urines en opérant sur des volumes assez grands. Rost et Weitzel l'y ont trouvé d'une façon constante ; d'après eux, l'homme en éliminerait 1 milligr. 6 par 24 heures. Giaya en a trouvé 0 gr. 00017 p. 1000 et dans les urines de 48 heures 0 gr. 0005 pour une diurèse totale de 2900 cc. dans les deux nycthémères.

Fèces. — La présence du zinc est aussi normale dans les matières fécales. Le taux de l'élimination de ce métal varie entre 2 milligr. 7 et 12 milligr. 8 par jour pour Weitzel, et atteint selon Rost 18 miligr. 9 par 24 heures.

Sucs digestifs. — La salive des mammifères, tout au moins la salive parotidienne du cheval, n'a pas montré de zinc à M. Delezenne. Cet auteur n'a pu déceler « aucune trace » de ce métal « même dans 110 cc. de salive », et il ajoute : « c'est même le seul cas où un produit organique

animal nous ait donné un résultat absolument négatif. » La salive analysée avait été obtenue par fistule pendant la mastication. Par contre, on connaît la grande richesse en zinc du venin des serpents, produit de sécrétion de glandes salivaires qui sont les homologues des parotides des mammifères.

Le suc pancréatique (suc de sécrétine) contient du zinc en faibles proportions, mais décelable néanmoins dans 20 ou 30 cc. de liquide. Il en est de même du suc intestinal (obtenu par fistule de Thiry) centrifugé pour éliminer les « nombreuses cellules » qu'il contient toujours (Delezenne).

Œufs. — Nous avons déjà vu dans un chapitre précédent que les œufs des vertébrés ovipares renfermaient du zinc et nous avons montré la répartition de ce métal dans les différentes parties de l'œuf de poule.

Lait. — Alors que la plupart des vertébrés ovipares peuvent subvenir eux-mêmes à leur alimentation dès la naissance, il n'en est pas de même pour les mammifères qui pendant un certain temps sont tributaires de leur mère à laquelle ils empruntent le lait nécessaire à leur subsistance. Il est donc intéressant de se demander si le lait contient lui aussi du zinc. M. Delezenne a montré que ce métal ne faisait pas défaut dans ce liquide et il évalue sa quantité à environ deux milligrammes par litre. Giaya donne pour une analyse le chiffre de 0 gr. 0013 p. 1000. Birckner, qui, en 1919, a fait une étude assez approfondie du lait au point de vue de sa teneur en zinc, arrive à cette conclusion que le lait de vache contient environ 0 gr. 0042 de zinc métallique par kilogr.

TABLEAU XVII (Birckner)

Echantillons de lait	Quantité analysée	Zinc trouvé	Zinc p. 1000 de lait frais
	cc.	milligr.	
1	150	0,60	0,0040
2	100	0,43	0,0043
3	100	0,56	0,0056
4	83	0,40	0,0050
5	83	0,35	0,0042
6	83	0,32	0,0039
7	83	0,31	0,0038
8	83	0,31	0,0038
9	83	0,35	0,0042
10	83	0,33	0,0040
11	83	0,32	0,0039
12	83	0,30	0,0036
Lait écrémé	50	0,22	0,0044

D'autre part, il montre que la teneur en zinc des différents laits de vache varie quelque peu avec les animaux (ce que l'on peut voir déjà par le tableau ci-dessus) et qu'elle est plus élevée durant la première partie de la lactation.

TABLEAU XVIII (Birckner)

Echantillons de lait	Quantité analysée	Zinc trouvé	Zinc p. 1000 de lait frais
	cc.	milligr.	
Vache 1 Premier veau 13e jour	83	0,45	0,0054
— 2 — 14e —	83	0,44	0,0053
— 3 — 23e —	83	0,37	0,0045
— 4 — 23e —	83	0,29	0,0035
— 5 — 204e —	83	0,37	0,0045
— 6 — 240e —	83	0,32	0,0040
— 7 — 296e —	83	0,41	0,0050

Vache	8 (*a*) 2e veau	7e jour	83	0,44	0,0054
—	8 (*b*) —	23e —	83	0,38	0,0046
—	10 (mêlé)		83	0,40	0,0049
—	11 —		83	0,35	0,0042
—	12 —		83	0,30	0,0036
—	13 —		83	0,35	0,0042
—	14 —		83	0,275	0,0033
—	15 —		82	0,35	0,0042

Le lait humain contient d'après Birckner notablement plus de zinc que le lait de vache en dépit de la quantité plus grande de cendres de ce dernier.

TABLEAU XIX (Birckner)

Lait humain (nègre)	Quantité analysée	Zinc trouvé	Zinc p. 1000 du lait frais
	cc.	milligr.	
1 4e jour	51,26	0,29	0,00566
2 9e jour	71,40	0,82	0,01150
3 15e jour	67,48	0,93	0,01378

Enfin, si l'on acidifie le lait de vache et qu'ensuite on neutralise le sérum, on voit que pratiquement tout le zinc que le lait contient se retrouve dans le « précipité de neutralisation. »

TABLEAU XX (Birckner)

Précipité neutralisé de lait de vache	Quantité analysée	Zinc trouvé	Zinc p. 1000 de précipité frais
	gr.	milligr.	
1	0,5932	0,40	0,67431
2	0,6082	0,45	0,73989

CHAPITRE VIII

ROLE PHYSIOLOGIQUE DU ZINC DANS L'ORGANISME

Les chapitres précédents nous ont montré avec évidence que le zinc existe chez tous les animaux (et chez les plantes) dans tous les organes étudiés. Un problème se pose immédiatement à l'esprit : cette présence est-elle accidentelle, due à une accumulation de ce métal introduit dans notre tube digestif par l'alimentation, ou bien est-elle, au contraire, normale ?

Le zinc constituant « normal » de l'organisme

Déjà, en 1899, Ogier se préoccupait de cette question et, à propos de la constatation de la présence du zinc dans certains tissus animaux par Lechartier et Bellamy, il disait : « Le zinc trouvé dans les viscères peut-il provenir d'une autre cause que d'un empoisonnement ? Existe-t-il normalement du zinc dans l'organisme ? Il est sûr

qu'on rencontre souvent du zinc dans certains aliments et aussi dans le foie de certains cadavres...

» Le zinc est assez répandu dans la nature pour que l'on ne doive pas s'étonner d'en retrouver de temps à autre des traces dans divers organes du corps humain, même en dehors de toute introduction accidentelle par des aliments conservés dans des vases de zinc. Mais il ne s'ensuit pas que le zinc doive être considéré comme un élément normal de l'organisme, ni qu'on le rencontre aussi couramment que le fer par exemple. On trouve donc du zinc dans les organes, souvent mais non pas toujours, de même que l'on y trouve parfois du cuivre. »

En effet, le zinc est très répandu dans la nature et, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, on le rencontre non seulement dans le règne minéral, mais encore chez les plantes et les animaux. Il se pourrait que ce métal soit apporté dans nos tissus par les aliments et qu'il s'y accumule sans y jouer un rôle actif. Les végétaux et les animaux divers que nous utilisons pour notre alimentation contiennent, en effet, des quantités notables de zinc, comme le montre le tableau suivant qui résume les analyses de Birckner et de Vladesco.

TABLEAU XXI (Birckner, Vladesco)

Aliment	Auteur	H^2O °/₀	Poids sec analysé	Zn °/₀₀	
				Frais	Sec
Pois sec	Birckner	»	4,92	0,034	1,1
Carotte	—	»	26,18	0,004	0,6
Levain	—	»	2,65	0,414	5,4
Orge	—	»	2,62	0,026	1,1
Maïs	—	»	3,96	0,025	2,3
Blé	—	»	2,29	0,084	4,8
—	—	»	4,00	0,044	2,7

Avoine	Birckner	»	4,09	0,031	0,9
—	—	»	3,86	0,032	1,2
Seigle	—	»	5,23	0,017	1,0
Riz	—	»	4,09	0,014	0,3
Gélatine	—	»	4,37	0,027	1,3
Carrelet	Vladesco	79,8	5,0	0,02	0,101
Anguille	—	73,3	5,0	0,038	0,142
Viande de bœuf	—	»	26,8	»	0,037
— mouton	—	»	25	»	0,316
Filet de bœuf	—	»	»	0,025	»
— mouton	—	»	»	0,022	»
— veau	—	»	»	0,035	»
— porc	—	»	»	0,027	»
Foie de bœuf	—	»	»	0,042	»
— veau	—	»	25,70	0,024	»
— mouton	—	»	23,5	0,039	»
Reins de bœuf	—	»	»	0,024	»
— mouton	—	»	»	0,019	»
Cerveau de veau	—	»	»	0,017	»
— mouton	—	»	»	0,018	»

De même plaide en faveur de cette idée la présence du zinc dans les fèces. Mais ce métal n'apparaîtrait alors dans les tissus qu'avec l'alimentation. Or, nous avons déjà vu que le zinc se retrouve dans les fœtus tant animaux qu'humains (Ghigliotto, Giaya) ainsi que dans les œufs (Delezenne, Birckner, Vladesco). Il apparaît donc nettement que le zinc est un constituant « normal » de l'organisme animal.

Le zinc constituant « cellulaire » de l'organisme

Il semble de même bien prouvé que le zinc est un élément « cellulaire » et non « plasmatique ». Un liquide

se prête bien à cette démonstration : le sang. Si le zinc, comme le calcium ou le magnésium, est un métal circulant, on doit en retrouver la majeure partie dans le plasma ou le sérum. Or Delezenne (Thèse, page 26) montre que le plasma ne contient que 0 gr. 0022 environ de zinc par litre, soit le dixième du sang total. Les globules rouges (*ibid.*, page 29) en contiennent 0 gr. 0036, soit le septième du sang total. Les leucocytes, au contraire, qui sont les seuls éléments cellulaires vrais (nucléés) du sang renferment une grande quantité de zinc : une analyse en a montré 0 milligr. 8 pour 1 gr. 10 de leucocytes secs.

Le zinc, d'après ces faits, n'est pas un métal circulant mais au contraire intimement uni aux cellules ; c'est, comme le dit Delezenne, « un constituant essentiellement cellulaire ».

Le zinc cellulaire n'est pas dialysable

Sous quelle forme se trouve ce métal dans les tissus ? Est-il minéral, en combinaison simple avec un radical acide, ou bien est-il caché, est-il dissimulé dans des molécules très lourdes, comme par exemple le fer dans l'hémoglobine ? Enfin est-il dialysable ou non ? Pour résoudre ce problème, M. Delezenne s'est adressé à un liquide qui est très riche en zinc, le venin des serpents. Comme nous le verrons plus loin, le venin de ces reptiles peut contenir jusqu'à 5 gr. 60 de zinc pour 1000 gr. de matière sèche (cobra). Ce savant a constaté que ce zinc n'est pas précipitable par l'hydrogène sulfuré, et n'est pas dialysable. L'acide chlorhydrique, même au taux de 4 p. 1000, ne dissocie pas le métal de sa combinaison organique. Une dialyse de plusieurs jours, à liquide exté-

rieur fréquemment renouvelé, consistant en une solution d'acide chlorhydrique, ne fait pas céder au venin le zinc qu'il contient. Une expérience de ce genre a été effectuée sur un venin contenant 12 milligr. 6 p. 1000 de zinc.

Au bout de trois jours il a été retrouvé 10 milligr. 9 de zinc. Faut-il conclure qu'une partie de ce métal était sous forme de sel ou qu'elle a été libérée par l'acide chlorhydrique. Ce n'est pas l'opinion de Delezenne. En effet, il rappelle que les venins, surtout ceux qui sont très riches en protéoses (comme c'est le cas dans l'expérience que nous rapportons), peuvent traverser les membranes. Mais, d'autre part, il fournit la preuve expérimentale de cette affirmation puisqu'il a pu retrouver dans le liquide dialysé une partie du venin total. Le zinc, donc, dans les venins n'est pas sous forme de sel et n'est pas dialysable.

Par contre, dans les tissus animaux est-il dialysable ? Des expériences que nous avons faites sur différents organes de rat nous ont montré qu'il en était de même que pour les venins. Les rats (appartenant à l'espèce mus decumanus) ont été saignés sous anesthésie et le foie, la rate, du tissu musculaire ont été prélevés aseptiquement et réduits en pulpe. Nous les avons soumis à une dialyse aseptique pendant quarante-huit heures. Les diverses eaux de dialyse (analysées auparavant pour vérifier l'absence du zinc) ont été recueillies, le zinc y a été recherché suivant la technique de Gabriel Bertrand. Toujours nos recherches se sont montrées négatives : comme dans le venin des serpents, le zinc des organes animaux n'est pas dialysable.

A quel groupe de substances chimiques le zinc est-il uni ? La question est bien difficile à résoudre. Dans le venin des serpents, M. Delezenne pense qu'il est dissimulé

dans une molécule protéique, du groupe des protéoses. En effet, les venins les plus riches en zinc sont aussi les plus riches en protéoses. D'autre part, les venins contiennent beaucoup de soufre et le taux de ce métalloïde y est parallèle au taux du zinc. Ce parallélisme est frappant dans le tableau suivant emprunté à Delezenne.

TABLEAU XXII (Delezenne)

Venins	Venin sec analysé	SO^4Ba pesé	Soufre %	Zinc ‰
	gr.	gr.		
Colubridés				
Naja tripudians	0,3489	0,1166	4,2	5,2
—	0,2034	0,0660	4,46	5,2
Bungarus cœruleus	0,2162	0,0754	4,79	4,3
Naja haje	0,2501	0,0818	4,49	4,2
Sepedon	0,1679	0,0468	3,83	3,3
Hophocephalus variegatus	0,3450	0,0923	3,68	3,2
Vipéridés				
Cerastes cornutus	0,2210	0,0408	2,53	2,2
—	0,1808	0,0330	2,55	2,2
Bothrops lanceolatus	0,3785	0,0667	2,47	1,9
Trimeresurus riukianus	0,5039	0,0866	2,36	1,7
Vipera libetina	0,1682	0,0236	1,92	1,3
Bitis arietans	0,2317	0,0303	1,80	1,1
Bitis gabonica	0,1811	0,0230	1,69	1,2

« Si dans chaque catégorie de venin on n'observe pas un parallélisme absolument rigoureux dans les teneurs respectives en soufre et en zinc accusées par chacun d'eux, il n'en est pas moins évident qu'il existe entre les deux éléments dont il s'agit un rapport étroit qui ne saurait être fortuit » (Delezenne). Cette hypothèse de la dissimulation du zinc dans une molécule protéique riche en soufre, toute séduisante qu'elle soit, n'a pourtant pas encore

été prouvée, cependant nous avons cru intéressant de la signaler en attendant de connaître les résultats des recherches de Delezenne et de Fourneau sur ce sujet.

Rôle physiologique du zinc

Le zinc introduit dans notre corps par nos aliments, soit végétaux, soit animaux, y pourrait être accumulé sans jouer un rôle dans notre métabolisme cellulaire. Cette opinion, vraisemblable, ne peut pourtant pas être soutenue entièrement. Dans ce cas, en effet, ce métal existerait surtout et même exclusivement dans le tube digestif, le foie et le sang. Mais on comprendrait difficilement qu'il aille se localiser dans tous les organes, même les plus hautement différenciés, comme ceux du système nerveux et de l'appareil génital. D'autre part, le zinc qui se rencontre dans le sang se trouverait dans le plasma circulant et non pas dans les éléments figurés. En outre, il serait sans doute dialysable. Or nous avons vu que le contraire se produit justement et que pratiquement la totalité du zinc du sang est contenue dans les leucocytes. Ce métal est donc un constituant cellulaire qui doit jouer, sous une forme appropriée, un rôle déterminé. Se rendre compte de ce rôle dans la cellule animale est un travail extrêmement difficile, à cause des autres métaux et diastases qui sont ici autant de causes d'erreur. En outre, les fonctions cellulaires sont si multiples qu'une autre difficulté se présenterait : on risquerait d'attribuer au zinc des propriétés physiologiques qu'il ne possède pas. Les recherches sont plus simples et moins sujettes aux causes d'erreur si l'on peut opérer sur un tissu ou un liquide plus riche en zinc qu'en d'autres éléments et dont les

actions physiologiques peuvent être bien étudiées. Delezenne, pour ces recherches, s'est utilement servi du venin des serpents. Par l'étude de ces sécrétions, il est parvenu à démontrer que le zinc joue un rôle important dans les phénomènes diastasiques qui président au dédoublement des phosphatides et des mucléoprotéides.

On sait en effet que les principaux effets des venins des serpents sont des effets hémolytiques et neurotoxiques. Or les venins ont ces propriétés d'autant plus développées qu'ils sont plus riches en zinc. Les venins des colubridés dont les propriétés hémolysantes et neurotoxiques sont très puissantes ont, comme nous l'avons déjà dit, une teneur en zinc beaucoup plus élevée que les venins des vipéridés dont les mêmes propriétés sont très faibles.

C. Delezenne et Mlle S. Ledebt ont montré que le venin des colubridés contient une diastase dont le contact avec le sérum engendre une hémolysine. Ils ont prouvé que ce phénomène possède toutes les propriétés des actions diastasiques, d'autre part qu'il est d'autant plus marqué que le venin contient plus de zinc. Pour que le pouvoir hémolytique se manifeste, il faut que le venin soit un certain temps en contact avec le sérum, temps de contact qui varie lui-même en raison inverse de la richesse du venin en zinc. Le contact du venin avec le sérum est nécessaire pour que le sérum dédouble la lécithine en acide gras d'un côté et lysocithine de l'autre. Cette lysocithine, étudiée par Delezenne et Fourneau, est l'anhydride de l'éther palmito-phospho-glycérique de la choline. Elle a des propriétés hémolytiques très énergiques, mais en même temps qu'elle détruit les globules rouges, elle peut aussi détruire beaucoup d'autres éléments cellulaires : c'est une cytolysine. Après avoir fait

ces expériences sur le venin de cobra, Delezenne les reprit pour les autres venins et constata que « l'intensité de l'action catalytique sur la lécithine est bien en corrélation avec les proportions de zinc ».

Delezenne étendit alors ses recherches aux nucléoprotéides. Il fit agir différents venins de serpents sur deux acides nucléiques : l'acide nucléique de la levure et l'acide thymo-nucléique. On sait que les acides nucléiques sont des acides complexes formés de quatre radicaux appelés nucléotides. Chacun de ces radicaux est semblable aux autres, sauf en ce qui concerne la base azotée, purique ou pyrimidique, peut être séparé par hydrolyse et se compose de trois chaînons : un radical d'acide phosphorique uni à un groupe hydrocarboné rattaché lui-même à une base azotée. Une hydrolyse nouvelle peut décomposer chaque nucléotide en acide phosphorique et en un complexe (groupe hydrocarboné + base azotée) appelé nucléoside. Delezenne et Morel ont démontré que les venins des serpents sont capables d'hydrolyser les acides nucléiques jusqu'à leur dédoublement en acide phosphorique et nucléoside. En effet, un acide nucléique (neutre à la phtaléine) mélangé à du venin devient de plus en plus acide par libération de l'acide phosphorique (le milieu reste neutre à l'hélianthine).

Parallèlement au développement de cette acidité, on voit l'acide nucléique perdre sa propriété d'être précipité par l'acide chlorhydrique. Mais contrairement aux nucléases des tissus, le venin des serpents est incapable de terminer l'hydrolyse des nucléosides que Delezenne et Morel ont pu obtenir cristallisés dans le liquide où l'hydrolyse précédente s'était effectuée. Ici encore, comme pour les phosphatides, plus le venin est riche en zinc, plus

son action nucléolytique est intense. Ainsi l'action nucléolytique de certains venins de colubridés est jusqu'à cinq et sept fois plus forte que celle des venins des vipéridés. Le rapport est du même ordre de grandeur que la relation existant entre la teneur en zinc de ces deux sortes de venins. Un fait expérimental est venu confirmer ces constatations. On sait que les venins peuvent provoquer chez l'animal des lésions cellulaires marquées, et Delezenne en intoxiquant une grenouille par une faible dose de venin l'a vue succomber tardivement. Avec A. Pettit il a constaté des caryocinèses dans les cellules nerveuses de la moelle.

Cependant, si le zinc joue dans le dédoublement des acides nucléiques et des phosphatides un rôle essentiel, il ne faut pas lui attribuer la totalité des effets constatés. En effet, entre les mains de M. Delezenne, les divers sels de zinc, même le zinc colloïdal, n'ont eu aucun effet sur la lécithine ou les acides nucléiques. Le zinc remplit dans ces actions le rôle d'un métal adjuvant d'une diastase. Ce serait une co-diastase à laquelle seraient dues les propriétés catalytiques, tandis que les effets spécifiques seraient l'apanage de la partie organique, de la diastase elle-même.

La constatation du rôle du zinc dans les phénomènes de dédoublement des phosphatides et des acides nucléiques a d'ailleurs sa confirmation dans la répartition de ce métal dans l'organisme animal. Des nombreuses analyses que nous avons rapportées nous pouvons voir se dégager le fait suivant, bien mis en lumière par M. Delezenne. Plus un tissu est riche en phosphatides, plus il est riche en zinc. C'est ainsi que le foie est beaucoup plus riche que le muscle et surtout que les tissus à vie

cellulaire très ralentie ou nulle : les os, le cartilage et le tissu adipeux.

D'autre part, le foie de l'anguille qui, de tous les organes de cette sorte, est un des plus chargés en phosphatides a une teneur en zinc supérieure à celle du foie des autres animaux. Enfin nous devons faire remarquer l'énorme richesse en zinc des mollusques coïncidant avec le fort développement de l'hépato-pancréas. Il en va de même pour le parallélisme du zinc et des nucléoprotéides dans les tissus. D'après Delezenne et Giaya, le tissu nerveux est le plus riche en zinc. Cette affirmation paraît inexacte à Vladesco pour le cerveau. Mais pourtant ce dernier auteur attribue aux spermatozoïdes la teneur la plus forte en zinc (jusqu'à 2 gr. p. 1000). Or les spermatozoïdes ne sont pour ainsi dire formés que d'un noyau, le protoplasme chez eux étant réduit au strict minimum. En outre, plusieurs analyses de Ghigliotto et de Giaya montrent que les fœtus sont plus riches en zinc que les animaux adultes. Il ont en effet une vie cellulaire intense, leurs éléments anatomiques s'accroissent rapidement. Il en est de même pour l'influence de l'âge sur le taux du zinc dans les tissus.

Nous voyons d'après les chiffres de Vladesco que le taux de ce métal augmente au fur et à mesure de l'accroissement de l'individu pour ensuite atteindre un maximum vers l'âge adulte. C'est qu'en effet à l'âge mûr l'accroissement cellulaire ne se produit plus et l'organisme ne fait que remplacer les éléments anatomiques qui meurent. Cependant on peut remarquer que dans la première partie de la vie, lorsque les animaux ne vivent que du lait de la mère, le chiffre du zinc de leur corps baisse par rapport à l'augmentation de poids. C'est que le lait, comme nous l'avons vu, est assez pauvre en zinc

et que les jeunes animaux vivent seulement avec la part de ce métal qui leur avait été donnée dans la vie utérine. Pour cet âge la physiologie du zinc est analogue à celle du fer. Par contre, dès que les jeunes animaux peuvent manger par eux-mêmes, le taux du zinc se relève.

TABLEAU XXIII (Vladesco)

Animal	Age	Poids en gr.	Zinc °/₀₀	
			Frais	Sec
—	—	—	—	—
Souris	3 jours	»	0,035	0,201
—	2 semaines	»	0,028	0,113
—	3 semaines	»	0,03	0,151
—	2 mois	»	0,025	0,114
—	1 an	»	0,035	0,158
—	2 ans	»	0,042	0,178
Lapin	fœtus	»	0,044	0,221
—	—	»	0,031	0,182
—	9 jours	»	0,04	0,175
—	1 mois	»	0,045	0,194
—	2 mois	»	0,044	0,186
—	4 mois	»	0,049	0,162
—	qques heures	43,9	0,024	0,122
—	—	41,5	0,021	0,119
—	24 heures	32,1	0,023	0,126
—	—	50,4	0,015	0,075
—	48 heures	30,5	0,012	0,076
—	—	80	0,013	0,051
—	5 jours	55,85	0,022	0,101
—	—	93,20	0,018	0,075
—	10 jours	175,4	0,016	0,061
—	20 jours	224	0,017	0,059
—	25 jours	330	0,013	0,047
—	30 jours	530	0,026	0,09
Cobaye	4 jours	»	0,023	0,082
—	âgé	»	0,056	0,225

Vladesco, d'autre part, a recherché si le sexe avait une influence sur la teneur en zinc des organes. Comme il fallait s'y attendre, d'après ce que nous avons dit, il n'a trouvé à ce point de vue aucune différence entre les tissus des mâles et des femelles.

TABLEAU XXIV (Vladesco)

Animal	Sexe	Zinc ‰	
		Frais	Sec
—	—	—	—
Crapaud	mâle	0,031	0,164
—	femelle	0,031	0,170
—	mâle	0,032	0,154
—	femelle	0,013	0,084
Carpe	mâle	0,063	0,304
—	femelle	0,054	0,263
Moineau	mâle	0,033	0,097
—	femelle	0,046	0,138
Rat	mâle	0,049	0,145
—	femelle	0,036	0,112

Enfin Gabriel Bertrand et Vladesco ont voulu faire jouer au zinc un rôle spécial dans la reproduction. Ils ont vu en effet que le sperme éjaculé est très riche en zinc. Mais dans les chiffres donnés dans ce paragraphe ils notent que le testicule n'a pas au contraire une teneur élevée en ce métal. Cependant, si l'on parcourt le travail entier de Vladesco (Thèse de doctorat ès sciences), on voit des écarts considérables du taux du zinc dans les testicules. Leur teneur en zinc varie de 0 gr. 24 à 0 gr. 729 p. 1000 chez le cheval par exemple, Peut-être ces écarts sont-ils dus à l'activité plus ou moins grande de ces glandes au moment où elles étaient analysées, à l'âge

du cheval, à la richesse des testicules en spermatocytes, spermatogonies, etc... Cette richesse particulière du sperme en zinc ne semble pas indiquer un rôle spécial de ce métal dans la reproduction, mais l'application de la loi de Delezènne sur la teneur en zinc des tissus par rapport à leur richesse en nucléoprotéides.

En résumé, d'après ce que nous savons sur le rôle du zinc dans l'organisme, nous pouvons conclure et schématiser ce chapitre ainsi :

Le zinc est un constituant normal de l'organisme animal et un constituant essentiellement cellulaire. Il se trouve dans la cellule sous une forme dissimulée, sans doute en combinaison avec un complexe protéique. Le rôle qu'il joue dans le venin des serpents doit le faire ranger parmi les co-diastases. Il remplit le rôle de catalyseur dans le dédoublement des phosphatides et des acides nucléiques.

Cette opinion est confirmée par le fait que les tissus animaux les plus riches en phosphatides ou en nucléoprotéides sont aussi les plus riches en zinc.

DEUXIÈME PARTIE

LE ZINC DANS LES TISSUS PATHOLOGIQUES

Ainsi que nous l'avons vu, l'étude expérimentale et analytique des venins des serpents et celle des organes et tissus normaux a permis à M. Delezenne d'ébaucher la physiologie du zinc chez les animaux. Les propriétés physiologiques de ce métal, d'après les hypothèses de ce savant, doivent être exagérées dans les cas pathologiques où la vie cellulaire est exaltée. L'étude de deux sortes d'affections peut nous fournir la preuve du bien-fondé de cette théorie. Ce sont d'une part les leucémies et de l'autre les diverses tumeurs. Dans ces maladies, en effet, le métabolisme cellulaire est exagéré, les organes ou les tissus sont infiltrés de cellules jeunes, embryonnaires, à vie très active. Les cellules se multiplient rapidement et l'examen histologique de ces tissus montre souvent de nombreuses figures de division. Si donc, véritablement, le zinc est un élément catalyseur des phénomènes diastasiques présidant à l'hydrolyse des phosphatides et des nucléoprotéides (qui sont responsa-

bles des divisions nucléaires), ce métal doit se rencontrer dans les organes leucémiques et cancéreux à un taux beaucoup plus élevé que dans les mêmes organes à l'état normal.

Nous avons pu depuis un an et demi analyser un certain nombre de tumeurs conjonctives ou épithéliales et du sang ainsi que des organes (foie et rate) de leucémique. Ces analyses ont été faites suivant la technique que nous avons indiquée au début de ce travail. Toutes les fois que cela nous a été possible nous avons joint à nos dosages de zinc l'observation clinique et l'examen histologique du tissu que nous avons analysé. Nous avons pu ainsi comparer les teneurs en zinc des organes dans ces diverses maladies aux mêmes organes normaux et étudier les causes de variation du taux de ce métal dans les tissus néoplasiques.

CHAPITRE PREMIER

LE ZINC DANS LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

Observation I

(Due à l'obligeance du professeur Ducamp)

Vill... Prosper, 42 ans, mécanicien sur les bateaux du Rhône, entre à la salle Combal, n° 1, le 15 février 1922.

Depuis un an le malade s'est aperçu que son ventre augmentait de volume progressivement. La maladie a commencé par une douleur à l'hypocondre gauche, en même temps que survenait un amaigrissement progressif, qui atteint à l'entrée à l'hôpital quinze kilogr.

Actuellement, la douleur à l'hypocondre a disparu, mais l'abdomen est très distendu. Selles fréquentes : quatre ou cinq par jour. Fièvre le soir, depuis un an, à l'entrée dans le service : 38°1.

Antécédents héréditaires. — Mère morte de maladie de foie à 76 ans.

Le malade a une sœur hémiplégique de naissance,

une autre sœur et un frère sont morts à l'âge de 3 ou 4 ans. Il a un enfant bien portant.

La première femme de Vill... a eu deux avortements : un à deux mois et demi, un autre à 6 mois; la deuxième a présenté une fausse couche à 7 mois et demi.

A l'interrogatoire : Appétit conservé. Douleurs d'estomac en mangeant ; depuis trois semaines, deux vomissements bilieux le matin au réveil ; deux selles noires par jour ; douleur à l'hypocondre droit.

Appareil respiratoire : Le malade tousse un peu depuis quelques jours seulement, ne crache pas. Depuis deux ou trois jours, dyspnée très intense jour et nuit.

Appareil circulatoire : Quelques battements de cœur ; pieds légèrement enflés le soir.

Système nerveux : Céphalées diurnes frontale et occipitale depuis un mois. Par moments, nuages devant les yeux. Pas de bourdonnements d'oreille. Vertiges. Le malade titube parfois en marchant. Insommnies.

Comme antécédents personnels on note une pleurésie à 25 ans avec rechute quelques mois après, et une blennorragie à 32 ans. Le malade ne boit qu'un litre de vin par jour, mais il avoue « aimer le Pernod » et en boire un tous les jours. Il n'a jamais eu les fièvres malgré un séjour en Camargue.

A l'examen : L'état général est moyen. On note une dyspnée considérable. L'abdomen montre deux bosselures, une à droite et une à gauche, s'étendant sur les flancs. La palpation du foie et de la rate est douloureuse. La rate est énorme, son bord dur, avec encoche, est au-dessous et à gauche de l'ombilic. Le foie est également très augmenté de volume. Les ganglions des aines et des aisselles sont hypertrophiés.

Le 16 février à midi, la dyspnée augmente rapidement, le coma s'installe et la mort survient à treize heures.

A l'autopsie : Pas de liquide dans les plèvres et le péritoine.

La rate pèse 3.500 grammes. Elle a contracté des adhérences avec le diaphragme et l'intestin.

Le foie pèse 4.150 grammes. L'augmentation porte surtout sur le lobe droit qui est énorme.

Les reins sont un peu pâles, mais de poids normal.

Le cœur est mou, couleur feuille morte. On note des plaques de péricardite sur la face antérieure et sur l'orifice de l'artère plumonaire.

Poumons normaux.

Nous avons effectué le dosage du zinc sur fragment de foie et de rate et sur quelques grammes de sang. Comparativement nous avons dosé aussi ce métal dans un foie, une rate et un sang normaux. Le foie et la rate provenaient de l'autopsie d'un jeune homme de 25 ans mort de broncho-pneumonie grippale. Le sang appartenait à un vieillard de 70 ans, hypertendu et artério-scléreux, mais dont la formule leucocytaire était normale.

Les résultats obtenus peuvent être résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU XXV (Personnel)

Organes	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰	
				frais	sec
		gr.	milligr.		
Foie normal.....	67,7	5,00	4,4	0,115	0,356
Foie leucémique...	66,66	5,00	15,2	0,510	1,231
Rate normale.....	75,67	5,00	2,2	0,042	0,198
Rate leucémique...	69,64	5,00	12.3	0,325	0,996
Sang normal.....	81,2	9,25	3,2	0,026	0,139
Sang leucémique..	83,7	1,328	8,7	0,432	2,651

L'examen histologique pratiqué par le docteur Edouard Bosc a montré dans le foie et dans la rate les lésions suivantes :

Foie. — Les lésions observées peuvent être assimilées à une cirrhose hypertrophique avec destruction de l'architecture lobulaire et disparition complète des cellules hépatiques. Les travées de Remak sont envahies en masse par des *leucocytes.*

Rate. — Tout le tissu splénique est envahi par les *leucocytes* et ne présente *pas de lésions de sclérose.*

Notre excellent ami, M. Noël Sollier, moniteur de la clinique du professeur Ducamp, a bien voulu nous communiquer les résultats des diverses recherches qu'il avait effectuées sur le sang. Les diverses analyses cytologiques et chimiques ont été effectuées sur des échantillons de sang pris au même moment.

1° Numération globulaire : Globules rouges : 2.604.000 par mm³
Globules blancs : 908.610 —

2° Formule leucocytaire : Mononucléaires : 59 o/o.

Myélocytes 39 o/o { Neutrophiles 28 o/o
Eosinophiles 11 o/o

Polynucléaires neutrophiles 2 o/o

Présence d'hématies nucléées. Déformations globulaires marquées.

Taux d'hémoglobine : 30 p. 100.

Valeur globulaire : 1,10.

Résistance globulaire diminuée :

Hémolyse légère : 5 p. 1000.

Hémolyse totale : 4,5 p. 1000.

Diminution de la coagulabilité.

Absence d'hématozoaires du paludisme.

Cette observation est très intéressante et nous permet

de vérifier la vérité de l'hypothèse de M. Delezenne sur le rôle physiologique du zinc.

En effet, si nous comparons les teneurs en zinc du foie normal et du foie leucémique, nous voyons que ce dernier a un taux de zinc quatre fois plus fort environ que celui du foie normal, de même son poids est le triple du poids moyen. En outre, l'examen histologique nous montre que son architecture est détruite totalement et que les cellules hépatiques sont remplacées par des leucocytes analogues aux cellules jeunes, *embryonnaires*. Il en est de même pour la rate. En somme, hypertrophie énorme de ces deux organes *sans lésion de sclérose ;* au contraire, envahissement par des cellules *à gros noyau* et teneur en zinc colossalement augmentées : les deux processus sont parallèles et ne peuvent pas être dus à de simples coïncidences. Il ne peut non plus s'agir ici d'une accumulation de zinc par intoxication chronique, car la profession de Vill..., mécanicien sur bateaux, n'expose pas à une manipulation journalière et prolongée de ce métal.

Mais, en outre, le sang nous montre un tableau analogue : le taux du zinc du sang leucémique, 2 gr. 65 p. 1000, en regard de 0 gr. 139 p. 1000 chez un artério-scléreux à formule sanguine normale coïncide avec une leucocytose énorme de 908.610 globules blancs par millimètre cube. Or, ne savons-nous pas, d'après les expériences de M. Delezenne, que pratiquement tout le zinc du sang est contenu dans les leucocytes ? Nos résultats ont, nous semble-t-il, la valeur d'une véritable expérience et apportent une preuve nette de la localisation leucocytaire du zinc dans le sang.

Un problème intéressant se posait pour ce cas de leucémie. On sait qu'il se produit dans cette maladie, en

même temps qu'une hyperproduction de globules blancs, une leucolyse abondante se traduisant par une élimination très grande d'acide urique par les urines. Cette leucolyse doit mettre en liberté dans le sang une quantité de zinc appréciable et nous avions l'intention de rechercher l'élimination de ce métal par les urines et les fèces. Malheureusement le court séjour du malade à l'hôpital (moins de vingt-quatre heures) ne nous a pas permis de faire ces recherches.

CHAPITRE II

LE ZINC DANS LES TUMEURS CONJONCTIVES

Nous avons pu opérer le dosage du zinc dans quatre fibro-myomes utérins. En même temps, pour avoir un terme de comparaison, nous avons analysé dans les mêmes conditions un utérus normal appartenant à une jeune femme décédée de fièvre typhoïde. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU XXVI (Personnel)

N° des observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc %oo frais	Zinc %oo sec
—	—	—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
—	Utérus normal.....	74,10	5,00	2,1	0,032	0,170
II	Fibro-myome utérin.....	81,18	4,21	3,2	0,057	0,307
III	id.	83,40	5,00	3,2	0,042	0,259
IV	id.	82,70	5,00	3,3	0,046	0,267
V (*a*)	id. (partie périphérique)....	81,05	9,09	6,5	0,053	0,294
V (*b*)	id. (partie centr. dégénérée).	74,80	7,583	6,9	0,092	0,367

Observations II, III, IV

Les malades auxquelles appartenaient les trois premiers fibromes portés sur notre tableau présentaient, toutes, la symptomatologie classique des fibro-myomes utérins. C'étaient des femmes de 45 à 52 ans qui depuis quelques mois ou un an voyaient leur ventre grossir lentement et régulièrement. En même temps apparaissaient à des périodes irrégulières des écoulements sanguins que la malade prenait tout d'abord pour des règles. Mais ces écoulements sanguins étaient plus abondants et plus douloureux que les règles normales. De temps à autre des hémorragies abondantes et rebelles obligeaient la malade à faire un long séjour au lit, et la répétition de plus en plus fréquente de ces hémorragies était le plus souvent la cause de l'entrée à l'hôpital.

A l'opération, les utérus enlevés étaient des utérus volumineux, de consistance dure et d'aspect nacré. L'examen histologique a montré que dans ces trois cas on avait affaire à des fibro-myomes bénins, sans aucune dégénérescence cancéreuse.

Observation V

(Due à l'obligeance du professeur de Rouville)

Mme N..., 50 ans, sans profession, entre le 15 mars 1921 au service de gynécologie du professeur de Rouville

pour « règles abondantes, douloureuses et lombagie ».

Antécédents héréditaires. — Les parents de la malade sont morts jeunes, de maladie indéterminée.

Le mari de Mme N..., fumeur d'opium, est mort d'intoxication chronique.

La malade s'est mariée à 21 ans. Elle a quatre enfants. Les accouchements ont été faciles, les suites en ont été normales. On ne note ni avortements ni maladies antérieures. Les quatre enfants sont en bonne santé.

Il y a neuf mois, en juillet, les règles jusqu'alors abondantes et régulières, d'une durée habituelle de trois jours, sont devenues plus prolongées, nécessitant un repos au lit de sept à huit jours. La modification porte aussi sur l'abondance, notablement augmentée. Ces pertes sanguines avaient sensiblement affaibli la malade. Depuis le mois d'août 1920, les règles sont devenues irrégulières, d'une durée oscillant entre huit et vingt jours, la durée variait avec le travail fourni par la malade. La douleur était médiane, sous-ombilicale et lombaire. Dans l'intervalle des écoulements sanglants, il y a quelques pertes blanches.

Actuellement, la malade est pâle, décolorée et présente tous les signes d'une anémie profonde. Malgré tout, elle a un bon appétit avec seulement un peu de lenteur dans les digestions. Les selles sont irrégulières.

Au cœur, on note un souffle anémique à tous les orifices ainsi qu'à la jugulaire droite. Le pouls est à 81 pulsations par minute.

Il n'y a rien à signaler d'anormal aux poumons et aux reins.

A l'examen, le ventre est très large et souple. Il ne montre rien d'anormal à la palpation. On ne note qu'une

matité dans la fosse iliaque droite allant vers la ligne médiane.

Au toucher, on sent le col dirigé en bas vers le plan postérieur du vagin. Dans le cul-de-sac latéral droit on perçoit une tumeur en continuité avec le col utérin. La consistance de cette tumeur est plus molle que celle du fibrome classique. L'utérus est très mobile.

Le 17 mars, le professeur de Rouville intervient et fait une hystérectomie. La tumeur présente le volume d'une orange. La pièce est régulière, mais elle est molle à certains endroits. A la coupe, on voit dans la paroi antérieure de l'utérus une multitude de petits fibromes en grains de raisin. Certains de ces petits fibromes sont gélatineux, ainsi que la partie centrale de la tumeur.

Les suites opératoires immédiates sont bonnes, mais la malade meurt d'anurie le 30 mars.

L'examen histologique pratiqué par le docteur Edouard Bosc montre que les petits fibromes en grains de raisin, durs, sont des fibro-myomes typiques, tandis que les parties molles centrales commencent à subir la dégénérescence sarcomateuse.

L'analyse chimique nous a révélé aussi une différence nette entre les deux parties de la tumeur. Tandis que la partie périphérique constituée par du fibro-myome pur a une teneur en zinc comparable à celle des autres fibromes étudiés, la partie centrale fibro-sarcomateuse voit cette teneur s'élever notablement. Or, on sait que les sarcomes sont des tumeurs malignes proliférant activement. Leurs noyaux cellulaires sont gros (tandis que ceux des fibromes sont petits) et montrent des figures de division souvent abondantes. Si le zinc joue vraiment un rôle important dans l'activité nucléaire, comme semblent le montrer les expériences de M. Delezenne, nous

devons voir des différences nettes de son taux dans les fibromes et les fibro-sarcomes. Notre observation V est un exemple probant de la vérité de cette hypothèse; nous y voyons en effet le taux du zinc plus élevé dans le centre fibro-sarcomateux (0 gr. 367) que dans la périphérie purement fibromateuse (0 gr. 294).

D'autre part, nous devons faire remarquer que, comparativement à celle de l'utérus normal, la richesse en zinc de l'utérus fibromateux n'est pas très augmentée, ce qui coïncide parfaitement avec nos connaissances de l'histologie des fibromes, constitués par de très nombreuses fibres conjonctives, avec des fibres musculaires lisses à protoplasme très abondant et à noyau réduit, ne présentant aucune figure de division anormale.

Il n'en est pas de même quand on étudie le taux de zinc dans les épithéliomas utérins. Dans ce cas comme dans tous les épithéliomes, la teneur en zinc de l'utérus cancéreux est augmentée dans de fortes proportions, ce qui prouve bien que les chiffres assez bas obtenus dans les utérus fibromateux ou normaux ne sont pas dus à l'organe lui-même mais bien à la constitution histologique du tissu dont il est formé.

CHAPITRE III

LE ZINC DANS LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES

A. Cancer de l'utérus

Observation VI

La malade dont nous avons analysé la tumeur a subi une hystérectomie totale pour cancer du corps de l'utérus. La pièce nous a été obligeamment communiquée par le professeur Grynfeltt.

L'utérus est globuleux, rond et atteint les dimensions d'une tête de fœtus à terme. La consistance est molle dans toute son étendue, le col n'est pas hypertrophié. A la coupe, la tumeur occupe tout le corps de l'organe et la paroi de la cavité utérine est formée de débris friables.

Nous avons pris pour l'analyse des fragments de ces parties dégénérées et une tranche de l'organe depuis la périphérie jusqu'au centre. C'est sur cette portion de la tumeur qu'ont porté nos dosages de zinc.

L'examen histologique dû à l'obligeance du professeur Grynfeltt a montré que la tumeur était un épithélioma atypique alvéolaire du corps de l'utérus sans grande réaction conjonctive et à divisions nucléaires nombreuses.

L'analyse chimique nous a donné les résultats suivants au point de vue de la teneur en zinc :

Teneur en eau	75,67 %
Poids de matière sèche analysée	5 gr.
Sulfate de zinc pesé, milligr.	9,8
Proportion de zinc p. 1000 de matière fraîche	0,193
Proportion de zinc p. 1000 de matière sèche	0,794

Puisque nous avons déjà vu les teneurs en zinc de l'utérus normal et des utérus atteints de fibro-myomes, nous croyons intéressant de rassembler les divers résultats obtenus dans ces tumeurs différentes histologiquement pour pouvoir comparer leur diverse richesse en zinc.

TABLEAU XXVII (Personnel)

N° des observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
			gr.	milligr.		
—	Utérus normal	74,10	5,00	2,1	0,032	0,170
II	Fibro-myome	81,18	4,21	3,2	0,057	0,307
III	id.	83,40	5,00	3,2	0,042	0,259
IV	id.	82,70	5,00	3,3	0,046	0,267
V (*a*)	id. (partie périphérique)	81,05	9,09	6,5	0,053	0,294
V (*b*)	id. (partie centr. dégénérée)	74,80	7,583	6,9	0,092	0,367
VI	Epithélioma	75,67	5,00	9,8	0,193	0,794

On peut se rendre compte de l'augmentation considérable en zinc de la tumeur épithéliale sur l'utérus nor-

mal et les utérus fibromateux. Cette différence de richesse en zinc coïncide avec les variétés de structure des tissus formant les divers utérus examinés. A la structure fibreuse correspond un taux de zinc bas, taux qui au contraire est très élevé lorsque le tissu, par suite de la néoformation cancéreuse, est épithélial, très riche en cellules pourvues de noyaux hypertrophiés et souvent en division anormale.

B. — Tumeurs du sein

Nos analyses et dosages de zinc dans les cas de tumeur du sein sont au nombre de sept. Nous n'avons pas pu dans ce genre d'organes faire la comparaison avec une glande mammaire normale, et dans la littérature on ne trouve pas d'analyses de ce genre faites sur la glande mammaire *humaine*. Mais par contre nous avons eu la bonne fortune de pouvoir doser le zinc dans trois catégories de tumeurs différentes au point de vue histologique :

1° Un adénome kystique de Reclus (tumeur bénigne) ;
2° Deux squirrhes atrophiques ;
3° Quatre épithéliomas alvéolaires atypiques.

TABLEAU XXVIII (Personnel)

N° ees observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc % frais	Zinc % sec
			gr.	milligr.		
VII	Adénome kystique.....	70,00	5,00	3,9	0,094	0,316
VIII	Squirrhe atrophique.....	70,00	5,00	4,9	0,119	0,397
IX	Epith. à réact. squirrheuse..	75,00	9,60	9,3	0,098	0,424
X	Epithélioma atypique.....	74,55	6,357	12,3	0,200	0,783
XI	id.	76,20	5,00	9,4	0,177	0,761
XII	id.	77,50	5,00	9,5	0,173	0,769
XIII	id.	76,40	5,00	9,1	0,174	0,737

Observation VII

(Due à l'obligeance du professeur Estor)

Mme X..., 42 ans, s'est aperçue depuis plusieurs années que son sein gauche augmentait progressivement de volume. Aucun autre symptôme ne se manifestait, sauf quelques douleurs légères au niveau du sein malade.

A la palpation on reconnaît plusieurs masses dures et irrégulières. Plus particulièrement en haut et en dehors se trouve une tumeur volumineuse. Aucun de ces divers nodules ne présente d'adhérence à la peau ou au plan profond. On ne perçoit aucun ganglion ni axillaire, ni sus-claviculaire.

Une biopsie est faite le 15 décembre 1921 et montre la bénignité de la tumeur.

L'opération est pratiquée le 24 décembre 1921 et la tumeur est extirpée.

A l'examen histologique on voit que le fond de la préparation est constitué par du tissu conjonctif très dense, au milieu duquel se trouvent des acini volumineux en forme de kystes. Les cellules glandulaires ont conservé leur aspect normal, la basale n'est pas rompue et il n'existe pas de division cellulaire anormale. On a donc affaire à une tumeur bénigne, à un adénome kystique de Reclus.

L'examen chimique nous a donné les résultats suivants :

Teneur en eau	70 °/₀
Quantité de matière sèche analysée....	5 gr.
Sulfate de zinc pesé en milligr.....	3,9
Proportion de zinc °/₀₀ de matière fraîche	0,094
Proportion de zinc °/₀₀ de matière sèche .	0,316

Observation VIII

(Due à l'obligeance du professeur Mairet)

Avant d'être admise dans le service du professeur Mairet, la malade a fait un court séjour à l'Hôpital Suburbain.

Thé... Eugénie, ménagère, 35 ans, entre le 6 février 1922 dans le service du professeur Ducamp, salle Fouquet.

A l'interrogatoire, la malade ne répond pas et ne suit la pensée que lorsqu'on l'interroge énergiquement. Au bout d'un court moment elle recommence à parler de faits étrangers à ce qui se passe autour d'elle. Cependant elle comprend ce qu'on lui demande et répond raisonnablement. Elle se plaint de douleurs de tête du côté droit et de bourdonnements d'oreille des deux côtés. Elle a des hallucinations de la vue et de l'ouïe. La mémoire est intacte. La malade se rappelle avoir eu une hémiplégie, qu'elle dit s'être installée progressivement ; elle garde le souvenir de convulsions antérieures.

Par une lettre de son médecin, on apprend qu'il y a cinq mois s'est installée progressivement une hémiplégie gauche. Cette hémiplégie a disparu et a laissé une contracture du membre inférieur. La malade a été traitée par une médication antisyphilitique. Récemment elle a eu des crises épileptiformes avec phénomènes d'excitation mentale : tendance au suicide, obnubilation.

Antécédents personnels. — Chorée à quinze ans. Il y a quatre ans, avortement à sept mois, enfant mort.

Antécédents héréditaires. — Née de parents très âgés, syphilitiques (?). Elle a un frère névropathe.

A l'examen : la malade a une physionomie égarée.

Système nerveux : le membre inférieur gauche est atrophié et présente de la contracture. Le réflexe rotulien est exagéré, le Babinski nettement positif. Il n'y a pas de trépidation épileptoïde et la sensibilité est conservée.

Le membre inférieur droit est normal.

Au membre supérieur gauche : atrophie, réflexes abolis et sensibilité conservée.

A la marche : Steppage à gauche et maladresse de ce membre. Le pied gauche est en varus équin.

Sphincters normaux. Réflexes pupillaire et ciliaire normaux.

Le cœur présente un éclat au premier bruit, la tension est : max. 15, min. 11 au Pachon.

Malgré le Wassermann négatif, on institue un traitement au cyanure de mercure.

En mars, la malade est admise à l'Asile d'aliénés de Font-d'Aurelle dans le service du professeur Mairet pour lypémanie anxieuse.

Ce qui frappe à l'examen, c'est à côté de l'état mental décrit ci-dessus un teint jaune paille qui fait penser à un néoplasme. En effet, on trouve une tumeur du sein droit qui a tous les caractères du squirrhe atrophique : rétraction du mamelon, peau d'orange. Il existe de l'adénopathie axillaire.

L'amputation du sein et le curage de l'aisselle sont pratiqués par le professeur Riche.

L'examen histologique a confirmé le diagnostic clinique de squirrhe. La préparation présente du tissu

conjonctif très abondant circonscrivant de petites loges bourrées de cellules atypiques, cancéreuses.

A l'analyse chimique nous avons eu :

Teneur en eau	70,00 °/₀
Quantité de matière sèche analysée . . .	5 gr.
Sulfate de zinc pesé (milligr.)	4,9
Proportion de zinc °/₀₀ de matière fraîche.	0,119
— — sèche.	0,397

Observation IX

(Due à l'obligeance du professeur Galavielle)

Mme X..., âgée de 48 ans, s'est aperçue depuis six mois environ, c'est-à-dire en octobre 1920, qu'elle avait une petite tumeur au sein droit. Pendant les deux premiers mois cette tumeur est restée presque latente, sans progresser sensiblement et ne se traduisant par aucun symptôme subjectif. Depuis quatre mois au contraire la tumeur a proliféré très rapidement et a pris l'allure d'un cancer à marche très rapide. La tumeur est adhérente au plan superficiel et au plan profond. On perçoit des ganglions axillaires et sus-claviculaires durs, hypertrophiés.

Le professeur Riche pratique l'exérèse du sein et le curage de l'aisselle. La malade fait une récidive *in situ* huit mois après et meurt de cachexie cancéreuse moins d'un an après l'ablation du sein.

La tumeur a été étudiée histologiquement par le professeur Grynfeltt qui nous a donné les renseignements suivants : « Cysto-adénome mammaire avec dégénérescence

épithéliomateuse de la paroi épithéliale de certains kystes ayant donné lieu à des poussées néoplasiques à travers le tissu conjonctif qui revêtent la forme typique du carcinome alvéolaire. En de nombreux points, forte réaction fibreuse qui explique la consistance squirrheuse de la tumeur. »

A la coupe, en effet, nous avions été frappé de la dureté de la tumeur, de son aspect nacré et dense.

Voici les résultats du dosage du zinc :

Teneur en eau.	75,00 °/₀
Quantité de matière sèche analysée . . .	9 gr. 60
Sulfate de zinc pesé en milligr.	9,3
Proportion de zinc °/₀₀ de matière fraîche.	0,098
— — sèche.	0,424

Observations X, XI et XII

Les observations cliniques de ces trois malades n'ont pas pu pour diverses raisons nous être communiquées. A l'examen macroscopique des tumeurs nous avons trouvé des masses néoplasiques assez molles avec infiltration des tissus environnants et ganglions axillaires envahis par les métastases. Les observations histologiques de ces cancers dues à l'obligeance du professeur Grynfeltt et du docteur Edouard Bosc ont montré qu'ils étaient tous des épithéliomas atypiques du sein. La réaction fibreuse de ces trois tumeurs n'était pas très forte, et ce qui dominait dans les coupes c'étaient de gros boyaux de cellules cancéreuses en voie de prolifération active.

TABLEAU XXIX (Personnel)

N° des observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc % frais	Zinc % sec
—	—	—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
X	Epithélioma alvéolaire.....	74,55	6,357	12,3	0,200	0,783
XI	id.	76,20	5,00	9,4	0,177	0,761
XII	id.	77,50	5,00	9,5	0,173	0,769

Observation XIII

(Due à l'obligeance du Dr F. Cristol)

Mme N..., 52 ans, vient au cabinet du Dr Cristol pour néphrite chronique.

Antécédents héréditaires et personnels. — Rien à signaler.

Actuellement elle se plaint de douleurs lombaires bilatérales avec crampes dans les jambes. Céphalée en casque. La malade présente de nombreux signes de brightisme : sensation de doigt mort, nuages devant les yeux, réveils brusques avec secousses musculaires, etc., œdème malléolaire et paupières enflées le soir.

A l'examen les reins ne sont ni perceptibles ni douloureux. Appareil digestif normal. Aux poumons, légers signes de bronchite chronique.

Mais lorsqu'on veut ausculter le cœur on est frappé par la vue d'un sein gauche volumineux, dur, non ulcéré. A la palpation on sent une tumeur qui n'est pas adhérente au plan musculaire mais qui présente un point d'adhérence à la peau. On ne note aucune adénopathie ni axillaire, ni sus-claviculaire.

Le docteur conseille alors à la malade de se faire opérer le plus tôt possible de sa tumeur, mais Mme N..., bien plus préoccupée de son état rénal que de son cancer auquel elle n'avait pas pris garde et dont elle n'avait pas parlé au médecin, se contente pendant un mois de suivre le régime hypoazoté et achloruré qui lui est conseillé.

A un deuxième examen, un mois plus tard, on note un petit ganglion axillaire roulant sous le doigt. Sur les conseils pressants du docteur, la malade consent à se laisser amputer le sein. L'opération fut faite par le docteur Rabejac, les suites immédiates et éloignées sont excellentes.

A l'examen histologique, le professeur Grynfeltt porte le diagnostic de « Epithélioma atypique alvéolaire du sein à forme de carcinome alvéolaire. Réaction fibreuse assez marquée. Amitoses très nombreuses, caryocinèses assez rares. »

A l'analyse chimique nous avons trouvé :

Teneur en eau.....	76,4 %
Poids de matière sèche analysée en gr..	5 gr.
Sulfate de zinc pesé en milligr.....	9,1
Proportion de Zn ‰ de matière fraîche.	0,174
— — — sèche..	0,737

Comme le montre le tableau XXVIII, les diverses tumeurs du sein que nous avons pu analyser présentent des taux de zinc variables et les différences entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes sont à rapprocher des mêmes différences que nous avons notées pour les tumeurs de l'utérus.

C. — **Tumeurs du rein**

Nos recherchès ont porté sur deux reins cancéreux et un rein normal. Le rein normal provenait d'un jeune homme de 25 ans décédé de pneumonie grippale.

TABLEAU XXX (Personnel)

N° des observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
—	—	—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
—	Rein normal.....	78,10	5,00	3,9	0,068	0,316
XIV	Epithélioma à cell. sombres	85,70	3,475	12,8	0,212	1,490
XV	Epithélioma à cell. claires..	75,40	5,00	11,5	0,229	0,931

Observation XIV

(Due à l'obligeance du professeur Forgue)

Anna Ca..., âgée de 1 an, entre le 10 juin 1921 dans le service du professeur Forgue, salle Dubrueil, n° 33.

L'enfant est née à terme, l'accouchement a été normal et rapide. L'enfant bien constituée n'a pas été pesée à la naissance, à 4 mois elle pesait sept kilogr. Jusqu'à 5 mois très bonne santé, tétées irrégulières.

A 5 mois, le bébé a eu une congestion pulmonaire durant 8 jours et dont il reste longtemps à se remettre. Toux persistante pendant quelques mois.

Un mois après, à 6 mois, la mère remarque que le ventre de l'enfant est dur mais elle n'observe aucun trouble intestinal : ni diarrhée, ni vomissements.

Il y a quatre mois le ventre augmente de volume à vue d'œil jusqu'à l'état actuel. Au début quelques accès fébriles, principalement la nuit, mis sur le compte de la dentition.

Par ailleurs l'enfant se porte bien, a toujours pris le sein et n'a pas eu de diarrhée, sauf depuis quelques jours. La mère n'a pas remarqué de troubles du côté des urines. Il est impossible d'avoir des renseignements sur la courbe de poids.

La mère et le père se portent bien ; ils ont un enfant de quatre ans en bonne santé.

A l'inspection on se trouve en présence d'un gros ventre avec une tuméfaction siégeant dans la partie droite de l'abdomen.

A la palpation on sent une grosse tumeur régulière, dure et ovoïde, de consistance uniforme, occupant toute la hauteur droite de l'abdomen. Elle dépasse la ligne médiane. A droite elle arrive au contact du bord droit de l'abdomen. Elle se dégage en haut du rebord costal sous lequel on peut percevoir son pôle supérieur arrondi. Elle franchit la ligne médiane à mi-distance entre l'ombilic et l'appendice xyphoïde et passe à 4 cm. à peu près à gauche. Elle rejoint la ligne médiane dans le petit bassin et se perd dans la fosse iliaque droite. Sa surface et ses bords sont réguliers. En arrière elle arrive au contact de la paroi postérieure de l'abdomen où on peut déterminer un contact lombaire très net. Le ballottement rénal est peu net, la tumeur étant peu mobilisable.

Le 20 juin 1921, le professeur Forgue intervient, sous anesthésie à l'éther goutte à goutte avec début au chlorure d'éthyle. Incision abdominale para-médiane du rebord costal à l'arcade crurale. Incision du feuillet

péritonéal antérieur et ouverture de la cavité abdominale. La tumeur est libérée et extériorisée. Le côlon ascendant se trouve sur son bord interne, paraissant accolé à elle par le feuillet péritonéal postérieur; celui-ci est décollé sur la face antérieure de la tumeur. La loge est ouverte. On trouve le pédicule rénal après avoir détruit quelques adhérences peu serrées. Pinces sur le pédicule et sur l'uretère. Ablation de la tumeur. Reconstitution du péritoine antérieur. Réfection de la paroi et suture sans drainage.

La pièce a comme dimensions : longueur, 18 cm. ; largeur, 15 cm.

A la coupe, la tumeur présente deux zones distinctes : 1° A la périphérie et sur une plus grande épaisseur au pôle inférieur, une substance d'aspect blanc très faiblement rosé avec quelques sillons dessinant des lobulations vaguement marquées ; 2° Excentriquement et plus près de la corticale sur la face externe de la tumeur où elle arrive, à moins d'un centimètre de cette surface, une substance blanc-jaunâtre avec une série de points disséminés, au niveau desquels il semble que l'on ait affaire à du tissu mucoïde.

A l'examen histologique, les préparations présentent aussi deux parties distinctes :

1° Du tissu rénal avec tubes et capsules de Bowmann étouffés par une réaction scléreuse intense.

2° Séparée de la précédente par une épaisse capsule conjonctive se voit une zone néoplasique qui se présente sous la forme générale de tubes limités par un épithélium à cellules sombres sur plusieurs rangs. En de nombreux points l'épithélium, qui présente de *nombreuses figures de division*, remplit toute la lumière du tube et,

rompant souvent même la basale, se répand dans les espaces intertubulaires.

L'origine du néoplasme paraît être extra-rénale : débris embryonnaires ou surrénale (?) (Obs. histologique du Dr Ed. Bosc).

Nous n'avons eu à notre disposition que la partie centrale de la tumeur (néoplasme vrai) sur laquelle nous avons fait l'analyse suivante :

Teneur en eau.....	85,70 %
Quantité de matière sèche analysée en grammes.....	3,475
Sulfate de zinc pesé en milligr.....	12,8
Proportion de zinc ‰ de matière fraîche	0,212
— — — — sèche.	1,490

Observation XV

(Due à l'obligeance du professeur Jeanbrau)

Mme L... Mathilde, âgée de 56 ans, ménagère, entre le 20 mars 1922 à la clinique des maladies des voies urinaires du professeur Jeanbrau pour : hématuries intermittentes et indolores.

Antécédents héréditaires et personnels. — Rien à signaler.

En avril 1921, la malade a présenté une hématurie totale abondante à la suite d'un froid avec indigestion. Cette hématurie disparaît en quinze jours sans douleurs ni pollakiurie. Elle reparaît au bout de vingt jours et dure quatre à cinq jours. Il ne s'en produit plus jusqu'au

mois de novembre, malgré les fatigues de la vendange et d'un déménagement.

En novembre 1921, à la suite d'un nouveau froid nouvelle hématurie totale qui dure quatre à cinq jours. Une autre réapparaît en février sans cause apparente pour disparaître en un mois environ. Dans l'intervalle des hématuries les urines sont limpides.

Au moment de l'entrée à l'hôpital les urines sont très sanglantes.

A la palpation on sent à droite une volumineuse tumeur dans le flanc, immobile et dure. Le rein gauche n'est pas perceptible.

Le point pyélo-urétéral est douloureux à droite et indolore à gauche.

La malade n'a ni pollakiurie, ni besoin impérieux, ni douleurs à la miction.

La capacité vésicale est de 300 cc.

A la cystoscopie, la vessie est saine dans son ensemble. L'orifice urétéral gauche est en point, ses éjaculations sont normales, le droit est large, rouge et a des éjaculations sanglantes.

L'azotémie étant de 0 gr. 30 p. °/₀₀, M. le professeur Jeanbrau fait une néphrectomie droite le 28 mars 1922.

Le rein est gros, bosselé. A la coupe il présente des arborisations néoplasiques en choux-fleurs, molles et friables.

A l'examen histologique, on note des zones de nécrose avec foyers hémorragiques bourrés de pigments hématiques. Peu de caryocinèses. Noyaux à nucléoles énormes, acidophiles. Très peu de tissu conjonctif. Le diagnostic est celui de : épithélioma atypique du rein à cellules claires.

Notre analyse chimique nous a donné :

Teneur en eau.....	75,40 °/₀
Poids de matière sèche analysée en gr...	5,00
Sulfate de zinc pesé en milligr.....	11,5
Proportion de Zn °/₀₀ de matière fraîche	0,229
Proportion de Zn °/₀₀ de matière sèche.	0,931

D. Tumeurs de la tête

L'augmentation du taux de zinc que nous avons constatée dans toutes nos précédentes observations se retrouve dans les deux tumeurs de la tête que nous avons pu analyser.

Observation XVI

(Due à l'obligeance du professeur Euzière)

L... Louis, âgé de 65 ans, entre en juillet 1920 à l'Hôpital Général pour néoplasme ulcéré de la région temporo-orbito-malaire droite. Il vient de l'Hôpital Suburbain (service du professeur Forgue) où il avait été opéré pour la troisième fois d'un bourgeon néoplasique.

Début, il y a vingt ans, par une sorte de boule, dit le malade, qui se serait développée insidieusement au niveau de l'apophyse zygomatique droite. Pendant cinq ans le malade n'y fit aucune attention, puis un médecin le fit opérer.

Huit ans après, une récidive s'étant produite au niveau de l'oreille droite, cette dernière fut enlevée par le pro-

fesseur Riche et enfin jusqu'en 1920 il persista une plaie ulcérée ayant débuté au niveau de la cicatrice opératoire et s'étendant peu à peu jusqu'à l'œil.

Antécédents personnels. — Célibataire, L... n'aurait jamais été malade jusqu'au moment où s'est développé cet épithélioma. Le Bordet-Wassermann pratiqué a été négatif.

A l'examen, on constate une perte de substance de 15 centimètres environ de long sur 11 cm. 5 de hauteur. Des bourgeons épithéliomateux se voient sur les pourtours de la plaie qui saigne au moindre attouchement.

Un examen histologique pratiqué par le docteur Ed. Bosc nous dit que l'on se trouve en présence d'un épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques.

L'épicrâne est à nu et forme le fond de la partie supérieure de la plaie ; quant à la partie inférieure elle est constituée par le muscle temporal dont les faisceaux d'insertion supérieurs dans la fosse temporale ont en partie disparu. Adénopathie sous-maxillaire et chaîne ganglionnaire bilatérale.

Appareil circulatoire : Myocardite chronique, arythmie, premier bruit sourd et prolongé à la pointe.

Appareil respiratoire : Râles sous-crépitants aux deux bases dus au séjour au lit du malade.

Appareil digestif : Anorexie et constipation. Foie légèrement douloureux à la percussion mais de volume normal. Rate non perceptible.

Appareil urinaire : Légères traces d'albumine dans les urines. Azotémie : 0 gr. 45 °/₀₀.

Système nerveux : Pas de signes d'organicité, mais, au point de vue mental, état démentiel prononcé. Le malade est désorienté dans le temps et dans l'espace, est incapable faire les moindres opérations. A certains

moments de véritables poussées d'agitation se font jour et le malade est maintenu difficilement au lit.

La vision de l'œil droit est abolie. L'œil est énucléé par le docteur Bouniol, car le néoplasme s'était étendu aux paupières et à l'œil. L'énucléation a été facile mais l'orbite était rempli de fongosités qu'on a été obligé de cautériser au thermocautère.

L'audition est supprimée à droite où naturellement il n'existe plus de pavillon auditif, enlevé par le professeur Riche.

La mort est survenue dans le marasme et la cachexie, probablement par syncope d'origine cardiaque, en septembre 1921.

Diagnostic histologique : Epithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques de la région orbito-malaire droite.

A l'analyse chimique nous avons eu les résultats suivants :

Teneur en eau.....	78,00 °/₀
Quantité de matière sèche analysée en gr.	7,255
Sulfate de zinc pesé en milligr.....	10,3
Proportion de zinc °/₀₀ de matière fraîche.	0,128
Proportion de zinc °/₀₀ de matière sèche.	0,574

Observation XVII

(MM. Vinon et Siméon. — *Bulletin Soc. des sciences médicales de Montpellier*, novembre 1921, n° 1)

D. A..., 35 ans, cultivateur. Entre à l'hôpital le 22 octobre 1921 pour douleurs dans la moitié gauche de

la face du crâne, survenues depuis un mois et demi à la suite d'un traumatime. L'hémi-face gauche est congestionnée, les téguments de ce côté sont rosés, l'œil est larmoyant et la conjonctive injectée. Eu outre, il existe à ce même côté un léger œdème, qui est plus accentué au niveau du cuir chevelu. Dans toute cette région le malade accuse des douleurs atroces ; la pression et même le simple effleurement suffisent à les exaspérer.

La palpation de l'abdomen révèle au niveau du creux épigastrique la présence d'une tumeur volumineuse, dure, qui est, à n'en pas douter, pyloro-gastrique.

Le malade entre dans le coma le 28 octobre à 18 heures et meurt à 20 heures.

Autopsie : Au crâne, sur le pariétal gauche existe une tuméfaction diffuse de coloration uniformément rosée ; il est possible de la séparér de l'os lui-même. Au niveau de l'abdomen, volumineuse tumeur pyloro-gastrique.

L'examen histologique a montré :

A la tumeur gastrique : un épithélioma atypique de l'estomac du type carcinomateux.

A la tumeur cranienne : Le tissu qui recouvre la boîte cranienne forme des sortes de nodosités ; on retrouve des amas cellulaires en tous points semblables à ceux rencontrés au niveau de l'estomac, infiltrant, par travées et nids, le tissu conjonctif.

Les résultats de nos dosages sont les suivants :

Teneur en eau	66,66 %
Quantité de matière sèche analysée en gr.	3,36
Sulfate de zinc pesé en milligr.	9,7
Proportion de zinc °/₀₀ de matière fraîche.	0,389
Proportion de zinc °/₀₀ de matière sèche..	1,179

E. — Tumeurs du foie

Nos recherches ont porté en outre sur un cas de cancer secondaire du foie, consécutif à un cancer glandulaire du tube digestif. Voici les résultats que nous avons obtenus dans ce cas avec comme comparaison ceux que nous a donnés l'analyse d'un foie normal.

Observation XVIII

(Due à l'obligeance du professeur Euzière)

Mar... Jean, 63 ans, berger, entre le 10 octobre 1920, à la salle Saint-Martin, pour douleurs abdominales et tremblements dans les jambes.

Antécédents héréditaires. — Le malade n'a jamais connu sa famille.

Antécédents personnels. — Aucune maladie antérieure. Alcoolique : 4 ou 5 litres de vin par jour et parfois un demi-litre d'eau-de-vie.

A l'examen, le malade est tout ratatiné, la face ictérique, les yeux petits, ternes et jaunes. Rien d'important aux appareils respiratoire et circulatoire.

Appareil digestif : Bon appétit, digestion facile, langue bonne. Diarrhée fréquente avec cinq à six selles par jour, tantôt vertes, tantôt noires. Abdomen globuleux, tendu, douloureux à la palpation dans à peu près toute sa surface. Foie légèrement augmenté de volume et

vésicule biliaire très douloureuse à la pression. Rate décelable. Pas de circulation collatérale.

Appareil urinaire et système nerveux : Rien à signaler.

Peu à peu le teint devient jaune paille. On note de l'adénopathie inguinale bilatérale. Le malade meurt avec un météorisme abdominal intense, de l'ascite et un état cachectique marqué.

Autopsie : On trouve dès l'ouverture de l'abdomen de l'ascite libre peu abondante siégeant dans les parties déclives. Foie augmenté de volume et présentant des taches de bougie caractéristiques. Le néoplasme primitif siège dans l'iléon qui présente une sténose en forme de virole à l'union des deux tiers inférieurs avec son tiers supérieur. Pas d'autres métastases.

L'examen histologique n'a pu être pratiqué.

TABLEAU XXXI (Personnel)

N° des observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
—		—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
—	Foie normal.....	67,70	5,00	4,4	0,115	0,356
XVIII	Cancer secondaire du foie..	78,46	8,41	11,4	0,119	0,549

F. — Cancers animaux

Enfin nous avons recherché et dosé le zinc dans une tumeur de rat que nous devons à notre ami Noël Sollier. Cette tumeur siégeait au niveau de l'estomac de l'animal. L'organe fortement hypertrophié avait la forme d'un chou-fleur de la grosseur d'un poing de nouveau-né. L'examen histologique pratiqué par le professeur Grynfeltt a montré un épithélioma typique de l'estomac

à forme glandulaire hypertrophique. Les résultats obtenus par l'analyse chimique sont les suivants :

Teneur en eau	76,5
Quantité de matière sèche analysée en gr.	5,00
Sulfate de zinc pesé en milligr.	5,1
Proportion de zinc °/₀₀ de matière fraîche.	0,097
— — sèche. .	0,413

CHAPITRE IV

CAUSES DES VARIATIONS DU TAUX DU ZINC DANS LES TUMEURS

Si nous réunissons en tableaux toutes les teneurs en zinc des diverses tumeurs examinées et si nous les comparons aux taux de ce métal trouvés dans les mêmes organes à l'état normal, nous nous rendons compte immédiatement que les chiffres ainsi obtenus sont très dissemblables.

TABLEAU XXXII (Personnel)

Le zinc dans les organes normaux

Organes	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
		gr.	milligr.		
Sang	81,20	9,25	3,2	0,026	0,139
Utérus	74,20	5,00	2,1	0,032	0,170
Rate	75,67	5,00	2,2	0,042	0,198
Foie	67,70	5,00	4,4	0,115	0,356
Rein	78,10	5,00	3,9	0,068	0,316

TABLEAU XXXIII (Personnel)

Le zinc dans les tumeurs conjonctives

N° de-observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
—	—	—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
II	Fibro-myome.....	81,18	4,21	3,2	0,057	0,307
III	id.	83,40	5,00	3,2	0,042	0,259
IV	id.	82,70	5,00	3,3	0,046	0,267
V (*a*)	id. (partie périphérique)....	81,05	9,09	6,5	0,053	0,294
V (*b*)	id. (partie centr. dégénérée)	74,80	7,583	6,9	0,092	0,367

TABLEAU XXXIV (Personnel

Le zinc dans les tumeurs épithéliales

N° des observ.	Nature de la tumeur	H^2O %	Poids sec analysé	SO^4Zn pesé	Zinc ‰ frais	Zinc ‰ sec
—	—	—	—	—	—	—
			gr.	milligr.		
VI	Epithélioma utérin.....	75,67	5,00	9,8	0,193	0,794
VII	Adénome kystique du sein.	70,00	5,00	3,9	0,094	0,316
VIII	Squirrhe atrophique.....	70,00	5,00	4,9	0,119	0,397
IX	Cancer du sein à réaction squirrheuse	75,00	9,60	9,3	0,098	0,424
X	Carcinome du sein.....	74,55	6,357	12,3	0,200	0,783
XI	id.	76,20	5,00	9,4	0,177	0,761
XII	id.	77,50	5,00	9,5	0,173	0,769
XIII	id.	76,40	5,00	9,1	0,174	0,737
XIV	Cancer du rein à cell. sombr.	85,70	3,475	12,8	0,212	1,490
XV	Cancer du rein à cell. claires	75,40	5,00	11,5	0,229	0,931
XVI	Cancer de la face à globes épidermiques.....	78,00	7,255	10,3	0,128	0,574
XVII	Cancer du cuir chevelu (métastase).....	66,66	3,36	9,7	0,389	1,179
XVIII	Cancer secondaire du foie..	78,46	8,41	11,4	0,119	0,549
XIX	Cancer de l'estomac de rat.	76,50	5,00	5,1	0,097	0,413

On peut voir d'abord que les tissus de néoformation ont une teneur en zinc plus élevée que les mêmes tissus à l'état normal, ensuite que les taux sont différents sui-

vant que l'organe est le siège d'une prolifération fibreuse ou épithéliale. De même une tumeur bénigne conjonctive ou épithéliale est moins riche en zinc qu'une tumeur maligne.

Enfin des différences notables existent pour un même organe atteint d'une même espèce de cancer. A quoi tiennent ces différences ? Une étude attentive des divers cas que nous avons pu rassembler nous a permis de préciser certaines de ces causes de variations.

A. Influence du processus de néo-formation en général

Si nous jetons un coup d'œil sur les tableaux nous montrant le zinc dans les organes normaux et dans les tissus en voie de prolifération, nous voyons que, dans tous les cas de néo-formation, le taux de ce métal est augmenté. Cette augmentation est parallèle à la croissance de l'organe examiné et nous rappelle l'augmentation de la teneur en zinc des tissus chez tous les animaux jeunes en voie de croissance.

B. Influence de la nature de la tumeur

D'autre part, fouillons un peu plus les résultats que nous avons obtenus. Nous voyons que, suivant que les organes sont le siège d'une prolifération fibreuse, dure, ou épithéliale, molle, le taux du zinc varie. Bas dans le premier cas au point de ne pas être bien plus élevé que dans les organes normaux, il s'élève au contraire beaucoup dans le deuxième cas où la prolifération est essentiellement épithéliale. Un exemple frappant nous

est fourni par les tumeurs de l'utérus. Alors que la teneur en zinc de l'utérus fibromateux le plus riche que nous ayons analysé ne dépasse pas 0 gr. 367 p. 1000 de poids sec, celle de l'utérus épithéliomateux atteint 0 gr. 794, plus du double. Si d'autre part nous nous adressons aux tumeurs du sein, nous voyons que le taux d'un adénome kystique (0 gr. 316) est bien plus bas que ceux des différents épithéliomes examinés (0 gr. 121 à 0 gr. 783 p. 1000). Donc : aux tumeurs bénignes conjonctives ou épithéliales correspond une teneur en zinc basse tandis qu'aux tumeurs malignes correspond une richesse en zinc beaucoup plus grande.

C. Influence de la constitution histologique de la tumeur

Cependant, si par le simple examen clinique ou macroscopique des cas précédents on s'explique les différentes valeurs du zinc dans les tumeurs précédentes, il est des différences que ces investigations ne peuvent éclairer. Ainsi nous trouvons dans un cas de fibrome utérin deux valeurs assez variables suivant que l'on s'adresse à une partie distincte de la tumeur. De même les richesses en zinc des divers cancers du sein sont très différentes pour des tumeurs identiques cliniquement. Mais ici l'examen histologique nous a été d'un grand secours. Il nous a appris que dans le cas du fibrome utérin la valeur la plus basse (0 gr. 291) correspondait à du fibro-myome pur que tandis que la plus élevée (0 gr. 367) étant fournie par une partie fibro-sarcomateuse.

Dans les cancers du sein les deux taux de zinc assez bas (0 gr. 397 et 0 gr. 424) sont fournis le premier par un squirrhe atrophique classique, le second par un épithé-

lioma alvéolaire à forte réaction fibreuse du type squirrheux, les autres taux bien plus élevés correspondent à des carcinomes purs.

D. Influence du nombre des mitoses

Cependant ces carcinomes du sein histologiquement semblables présentent parfois des différences de richesse en zinc assez grandes. Comment les expliquer ? Nous nous sommes rappelé alors l'expérience de M. Delezenne retrouvant des caryocinèses des cellules nerveuses après intoxication par un venin riche en zinc. Grâce à l'obligeance du professeur Grynfeltt nous avons pu étudier l'influence des mitoses sur la teneur en zinc des divers épithéliomas. Les résultats obtenus ont été les suivants ; les cancers sont tous identiques histologiquement :

TABLEAU XXXV (Personnel)

Observations	Zinc $^0/_{00}$ de tissu sec	Mitoses
XIII	0,737	très rares
XI	0,761	peu nombreuses
XII	0,769	id.
X	0.783	très nombreuses

Le parallélisme est le même si nous étudions à ce point de vue les deux cancers du rein analysés : nous voyons que celui qui a le taux énorme de 1 gr. 490 de zinc p. 1000 (Obs. XIV) montre de très nombreuses figures de division, tandis que le second (Obs. XV), qui n'a que peu de mitoses, présente un taux de zinc bien plus bas (0 gr. 931 p. 1000).

E. Influence de la rapidité de l'évolution

Si l'on compare les deux tumeurs de la tête (Obs. XVI et XVII) on est frappé par leurs différentes teneurs en zinc : la deuxième (Obs. XVII) a une valeur (1 gr. 179) deux fois plus grande que la première (0 gr. 574) (Obs. XVI). Or l'observation clinique nous apprend que la première ne datait que d'un mois et demi environ, à la suite d'une contusion du crâne, tandis que la deuxième évoluait lentement depuis vingt ans.

Tous les faits que nous venons de signaler (parallélisme du taux du zinc et de la rapidité de l'évolution, du nombre de mitoses, variation de ce métal avec la nature microscopique et macroscopique de la tumeur) apportent une confirmation nouvelle à l'hypothèse de M. Delezenne sur le rôle du zinc dans l'organisme animal. Ce métal, catalyseur des phénomènes diastasiques d'hydrolyse des nucléoprotéides et des phosphatides, est dans les tissus à un taux d'autant plus élevé que ceux-ci prolifèrent plus activement. Les tissus cancéreux, qui présentent cette propriété à un degré extrême, sont aussi ceux dont les proportions de zinc sont les plus grandes.

TROISIÈME PARTIE

LES ÉLÉMENTS INORGANIQUES DES TISSUS NÉOPLASIQUES

I. Le Cuivre dans les tumeurs

On sait depuis assez longtemps que le corps humain de même que celui des animaux contient du cuivre, quelquefois en quantité appréciable, et la question du « cuivre normal » s'est posée aussi bien que celle du « zinc normal ». Lechartier et Bellamy, en 1877, notèrent la coexistence du zinc et du cuivre dans le corps humain, et en 1904 Bradley fit la même constatation dans le foie du Sycotypus canaliculatus et du Fulgur carica. Enfin, le cuivre fut étudié dans les tissus cancéreux par Powell White en 1921. Ce dernier auteur a analysé des tissus normaux en même temps que des tissus cancéreux.

De tous les résultats donnés par Powell White il ne se dégage aucun fait saillant à première vue. En effet,

si l'on considère les taux de cuivre d'un même organe normal et cancéreux on ne trouve aucune différence bien nette en faveur de l'un ou de l'autre. Dans la plupart des cas on ne peut pas dire que le taux du cuivre est augmenté dans les cancers, sauf lorsqu'on se trouve en présence d'une tumeur très dégénérée.

De même on ne voit pas de différence bien nette entre les diverses sortes de tumeurs bénignes et malignes. Contrairement à ce que nous ont montré nos dosages de zinc, les chiffres du cuivre contenus dans les fibromes sont égaux et parfois supérieurs à ceux trouvés dans les tumeurs malignes : épithéliales ou conjonctives.

Powell White termine son travail en disant : « Les tumeurs examinées montrent une grande variation de la teneur en cuivre avec un minimum de 0 gr. 0149 et un maximum de 0 gr. 262 p. 1000. Ces variations ne vont pas de pair avec les différences de nature des tumeurs, mais les tumeurs les plus dégénérées ont plus de cuivre que les autres. »

En effet, si l'on se rapporte au tableau de l'auteur, on voit que certaines tumeurs plus riches en cuivre se sont montrées à l'examen histologique plus dégénérées que les autres à taux de cuivre bien plus bas.

Que doit-on conclure de ces faits ? Le rôle du cuivre dans l'organisme ne nous est pas connu et aussi Powell White en est-il réduit à faire des hypothèses : « Le cuivre joue-t-il un rôle de catalyse ou bien tend-il à se déposer, comme le calcium, dans les parties dégénérées ? »

Nous inclinons, nous, plutôt vers la deuxième hypothèse, car si le cuivre, comme le zinc, jouait le rôle de catalyseur il se trouverait en abondance non pas dans les parties dégénérées à vie cellulaire nulle, mais bien

dans les régions cancéreuses encore peu atteintes, régions où l'activité cellulaire est la plus intense.

II. Le Calcium, le Potassium, le Sodium et le Phosphore dans les tumeurs

Les métaux alcalins, le calcium de même que certains métalloïdes tels que le soufre et le phosphore, ont été étudiés analytiquement par Beebe dans les tissus cancéreux humains et par Clowes et Frisbie dans les tumeurs animales. Dernièrement, N. Watermann (1921) a repris les études de ces trois auteurs et a pu confirmer leurs résultats.

Watermann a fait dans trente cas le dosage du Potassium, du Sodium, du Calcium, du Phosphore. Parallélement il avait l'examen histologique de la tumeur, et il notait les remarques intéressantes sur chaque cas.

Les diverses constatations suggérées par la lecture des chiffres de Watermann sont très bien résumées par les commentaires de l'auteur :

« 1° Il n'existe pas de structure inorganique caractéristique d'un tissu de tumeur. Cette structure peut varier même pour des formes de tumeur analogues et présenter une formule différente suivant l'âge, les particularités morphologiques et les changements dégénératifs.

» 2° Malgré ce :

» *a*) Plus la croissance de la tumeur ou du tissu de la tumeur est rapide (ce qui signifie souvent : plus la tu-

meur est maligne), plus la teneur en potassium est élevée ;

» *b*) Plus une portion de tumeur est vieille, plus sa croissance est lente, plus il y a de variations dégénératives : plus est faible la teneur en potassium, plus est élevée la teneur en calcium ;

» *c*) Il existe aussi un certain antagonisme entre les teneurs en ce qui concerne les taux du potassium et du sodium, en ce sens que dans le cas où la croissance est rapide le rapport se déplace du côté du potassium ;

» *d*) En général, un coefficient K/Ca élevé indiquera une tumeur à croissance rapide sans changements dégénératifs.

» 3° La teneur en phosphore suit en général la richesse en noyaux et par conséquent aussi le plus souvent la malignité de la tumeur. »

Ces observations s'accordent parfaitement avec celles de Beebe.

De même les constatations de Watermann sont identiques à celles de Clowes et Frisbie, comme nous l'avons déjà dit. Ces auteurs ont en effet noté que les tumeurs à marche rapide contiennent une forte proportion de potassium et les tumeurs à marche lente une forte proportion de calcium.

Dans le cancer expérimental il en est de même : les deux auteurs précédents ont vu dès 1905 que les souris qui recevaient des injections isotoniques de sels de potassium ou étaient nourries avec des aliments contenant beaucoup de potassium donnaient un pourcentage de tumeurs plus grand que celles traitées d'une manière similaire par le calcium.

Plus tard, en 1910, Nègre fit la même constatation à

l'Institut Pasteur et vit que les sels de potassium ont une influence favorable sur le développement des tumeurs tandis que le chlorure de sodium ou le chlorure de baryum ont, au contraire, une influence défavorable.

Enfin, dernièrement (mars 1922), Troisier et Wolff notent encore l'action antagoniste du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses :

« Le calcium retarde l'apparition de la tumeur 5 à 10 jours, suivant la durée de l'immersion, et peut diminuer le nombre des greffes positives ; une fois apparue, la tumeur pousse aussi rapidement que les greffes témoins et atteint dans la 4me semaine un volume absolument égal. L'évolution ultérieure n'est pas modifiée. Le potassium raccourcit le temps de latence et peut augmenter le nombre des greffes positives. Celles-là apparaissent déjà entre le 4me et le 7me jour, atteignent ensuite plutôt lentement le maximum vers la 4me semaine. L'évolution ultérieure n'est pas modifiée. »

Ces deux auteurs ont en outre étudié l'action du calcium et du potassium sur la cellule cancéreuse (Soc. de Biol., 8 juillet 1922). Le potassium en solution isotonique neutre aboutit à une dilution du protoplasme avec augmentation du volume de la cellule. Le calcium en solution isotonique (8 °/₀₀) ou hypotonique (5°/₀₀) provoque une « condensation » du cytoplasme avec rétrécissement concentrique du volume de la cellule et du noyau. Les mitoses ne semblent pas être influencées par ces actions électro-ioniques.

D'autre part, Watermann a dosé le potassium, le sodium et le calcium dans le sang des cancéreux ; ses analyses lui ont donné des résultats intéressants, notamment au sujet du taux du potassium et du calcium, métaux qui ont chez les cancéreux des valeurs identi-

ques à celles que l'on rencontre dans le sang d'individus normaux.

» Un coup d'œil jeté sur ces chiffres nous permet de dire qu'on ne saurait admettre une augmentation de la teneur en potassium du sérum des malades atteints de tumeur. Il est vrai que la valeur trouvée dépasse dans quelques cas la valeur limite indiquée par Kramer, mais en aucun cas cet excès n'est important ; en aucun cas on n'atteint la proportion de 0,30 p. 1000 alors que par contre j'ai trouvé parfois une teneur en potassium assez faible et cela dans le cas de néoformations cliniquement très malignes. Aussi, la moyenne des déterminations donne-t-elle le chiffre tout à fait normal K = 0,213 p. 1000.

» Il n'est certainement pas question d'une teneur diminuée du calcium, le chiffre trouvé en moyenne est même légèrement supérieur à la normale. Me basant là-dessus, je dois me rallier à la manière de voir de Krehbiel qui (contrairement aux données de Goldzieher et Rosenthal) communique récemment que la teneur en calcium du sérum de patients souffrants de tumeurs ne présente pas d'écarts.

» Dans le milieu séreux d'un malade souffrant de tumeur on ne peut montrer aucun trouble dans le balancement ; au contraire, même si l'on tient compte de l'imperfection encore relativement grande des méthodes de détermination, la constance du rapport des cations doit attirer l'attention. La simple hypothèse d'après laquelle le changement typique de teneur en électrolytes dans la cellule d'une tumeur dépendrait directement soit d'un excès de potassium, calcium ou sodium dans le sérum sanguin, n'est donc pas confirmée par les faits. D'ailleurs, si l'on y songe bien, il était peu probable que,

vu le haut degré de sélection présenté par la cellule et de différenciation dans la fonction de la membrane plasmatique, la cellule répondrait aussi passivement, par une augmentation de la quantité de substance qu'elle laisse entrer, à une augmentation de la quantité d'un des constituants du sang » (Watermann).

Les résultats obtenus par l'étude du potassium, du sodium, du calcium et les tissus cancéreux peuvent être résumés par les lignes suivantes de Watermann :

« *A*) Les recherches de Beebe sur des tumeurs humaines et de Clowes et Frisbie sur des tumeurs animales ont été confirmées par l'examen d'un matériel assez étendu. Il existe effectivement dans les tumeurs un antagonisme entre le K et le Ca, en rapport avec la vitesse de croissance des tumeurs et les changements dégénératifs. Mais, comme ces facteurs peuvent se faire sentir sur une même tumeur, il n'est pas possible d'indiquer d'avance la composition des cendres d'une tumeur maligne déterminée, pas plus qu'il n'est possible de baser sur l'analyse d'une certaine portion de tumeur un pronostic concernant tout le processus.

» *B*) Contrairement à ce qu'on peut lire chez certains auteurs, les différences en question dans la composition des cendres des tumeurs ne suivent pas une marche parallèle aux mêmes rapports dans le sérum. En général celui-ci ne présente pas au point de vue du potassium, sodium et calcium une autre composition chez des malades atteints de tumeurs que chez des individus normaux. La communication de Krehbiel à ce sujet est confirmée. »

III. Les recherches d'A. Robin et sa « nouvelle conception sur la genèse du cancer »

Depuis 1911, A. Robin, étudiant la constitution chimique des tissus cancéreux (surtout du foie cancéreux), a fait porter ses recherches sur les éléments organiques et inorganiques. Grâce aux constatations qu'il a pu faire, il a édifié une théorie du cancer en se basant sur la composition minérale du tissu de la tumeur. D'après lui, les éléments minéraux peuvent être rangés en trois groupes et sont :

1° Des agents de construction : ce sont le chlore, le sodium et le potassium ;

2° Des agents de défense : le silicium, le magnésium et le soufre sulfurique ;

3° Des agents déficitaires : le calcium, le fer et le soufre organique.

A l'appui de sa théorie il invoque les faits suivants dont la plupart ont été vus aussi par Beebe, Clowes et Watermann :

1° Le foie cancéreux, considéré à l'état sec, tend à s'enrichir en principes inorganiques ;

2° Les régions cancérisées sont plus « minéralisées », que les régions relativement saines, sauf en ce qui concerne la magnésie dans le cancer hépatique à marche rapide ;

3° La « surminéralisation » ne porte pas sur tous les principes inorganiques. Certains d'entre eux sont en excès, d'autres sont déficitaires ;

4° Les principes fixés en excès, à divers degrés, sont le phosphore, la soude, la potasse, la magnésie et la silice ;

5° Les principes déficitaires sont la chaux et le fer ;

6° Il paraît résulter des analyses du foie cancéreux et du poumon tuberculeux que l'activité de construction néoplasique utiliserait à la fois de la soude et de la potasse, mais plus de sodium que de potassium, alors que la construction tuberculeuse emploierait plus de potassium que de sodium ;

7° La silice, le phosphore, la potasse, la soude et la magnésie semblent être des agents de construction cellulaire néoplasique mais sans spécificité pour le cancer, tandis que les matériaux déficitaires représentaient plutôt des agents de défense organique.

Plus tard, A. Robin (janvier 1922) constate que « le tissu cancéreux jouit de la propriété de fixer la silice, la chaux et, dans une plus faible proportion, la magnésie ».

Appliquant les idées de A. Robin à la thérapeutique, J. Regnault, en 1918, dit avoir constaté de bons effets dans la cure du cancer en employant de la magnésie ou des sels de magnésium. D'autre part, le point de vue de A. Robin, à ce sujet, est confirmé par Dubard (de Dijon) pour qui « les pertes ou la pauvreté de notre organisme en magnésie paraissent favoriser la marche et l'éclosion du cancer ».

Enfin, un point des recherches de A. Robin nous a paru intéressant. Ce dernier auteur, en 1920, étudie le soufre dans le foie cancéreux et constate que les parties les moins atteintes contiennent environ 20 p. 100 de soufre total de plus que les parties les plus atteintes. De même le taux du soufre protéique des régions peu atteintes est supérieur à celui du foie normal et à celui des régions atteintes. Fait intéressant, l'augmentation du sou-

fre protéique se produit donc dans les zones actives du tissu cancéreux, dans les parties en voie de développement. Or nous avons vu dans la première partie de notre travail que le zinc paraît être renfermé dans une molécule protéique riche en soufre (travaux de Delezenne). De même que dans les venins des serpents, dans les tissus cancéreux l'augmentation du taux du soufre paraît être parallèle à l'augmentation de celui du zinc, métal qui joue un rôle catalytique primordial dans le dédoublement des nucléoprotéides et par suite dans le développement du tissu cancéreux.

En somme, dans les tumeurs on observe une augmentation de tous les éléments minéraux, sauf du calcium, mais le rôle physiologique de tous ces métaux ne nous étant pas encore assez bien connu nous pensons qu'il serait hasardeux d'édifier une hypothèse sur ces simples constatations. Au contraire, après les intéressants travaux de M. Delezenne sur le rôle du zinc en biologie, l'observation de l'augmentation de ce métal dans les tissus néoplasiques est intéressante non seulement au point de vue général mais aussi au point de vue du problème angoissant du cancer.

En effet, le zinc est peut-être uni dans les tissus cancéreux à des diastases spécifiques hydrolysant les nucléoprotéides d'une manière sans doute tout autre que ne le font les nucléases des tissus normaux; de même que les peptases des tissus cancéreux étudiées par Abderhalden dédoublent les polypeptides autrement que ne le font les peptases des tissus normaux.

La présence dans ces diastases du zinc (et probablement aussi du soufre) sera pour nous un fil conducteur très précieux pour leur isolement et leur étude.

Et enfin, s'il est permis de concevoir une analogie

entre le venin des serpents et les diastases néoplasiques, de même que l'on a pu arriver à créer des « anti-diastases venimeuses », grâce à tous ces faits pourra-t-on arriver un jour à obtenir des « anti-diastases cancéreuses » et essayer ainsi de lutter contre le terrible fléau qu'est le cancer.

CONCLUSIONS

1° De nombreuses recherches entreprises depuis quelques années prouvent que le zinc se rencontre toujours, non seulement chez les plantes, mais encore dans les tissus animaux et humains.

2° Ce métal n'est pas un constituant accidentel de l'organisme ; c'est au contraire un composant normal de la cellule animale qui se retrouve dans les organes des adultes, mais aussi dans les œufs et les fœtus.

3° Le rôle du zinc a pu être mis en évidence par l'étude des venins des serpents : c'est un catalyseur des diastases hydrolysant les phosphatides et les acides nucléiques.

4° Dans l'organisme il paraît jouer le même rôle, car les organes où il est le plus abondant sont ceux qui contiennent le plus de phosphatides et de nucléoprotéides : foie, cerveau, sperme.....

5° Dans le sang, le zinc semble être localisé dans les leucocytes.

6° Nos recherches personnelles ont confirmé l'existence du zinc dans les organes humains. Nos analyses nous ont donné pour les organes normaux des chiffres de zinc comparables à ceux trouvés par les auteurs antérieurs.

7° L'étude d'un cas de leucémie nous a fourni une preuve nette de la localisation leucocytaire du zinc dans le sang.

8° Dans les tumeurs conjonctives bénignes, le taux du zinc est augmenté par rapport aux organes normaux, mais cette augmentation est faible.

9° Dans les tumeurs épithéliales, nous avons au contraire trouvé des taux de zinc beaucoup plus élevés.

10° D'après l'étude de nos diverses analyses, on peut se rendre compte que la teneur en zinc d'une tumeur dépend :

a) De sa nature : les tumeurs fibreuses sont moins riches que les tumeurs épithéliales ;

b) De la structure microscopique de la néo-formation : plus un cancer contient de tissu conjonctif moins il contient de zinc ;

c) Du nombre de cellules cancéreuses en voie de division : le taux du zinc est parallèle à la richesse du tissu en caryocinèses ;

d) D'autre part, la teneur en zinc d'une tumeur cancéreuse est d'autant plus grande que l'évolution de cette tumeur est rapide.

L'étude des tissus cancéreux et des organes leucémiques nous a permis ainsi de vérifier et de confirmer l'hypothèse de M. Delezenne sur le rôle du zinc dans l'organisme : ce métal y remplit, sous une forme appropriée, la fonction de catalyseur dans les phénomènes d'hydrolyse des phosphatides et des acides nucléiques.

BIBLIOGRAPHIE

A. — Le zinc dans le règne végétal

Braun. — Über das Vorkommen von Zink in Pflanzenreich (Annalen, t. 92, 1854).

Forschammer. — Philosophical translations, 155-203, 1865.

Raulin. — Etudes chimiques sur la végétation (Thèse doctorat sciences physiques. Paris, 1870).

Lechartier et Bellamy. — Sur la présence du zinc dans le corps des animaux et dans les végétaux (C. R. Acad. Sciences, t. 84, 1877).

Dieulafait. — Le zinc. Son existence à l'état de diffusion complète dans toutes les roches de formation et dans les eaux de mer de tous les âges (C. R. Acad. Sciences, t. 90, 1880).

— Le zinc, etc. (Annales Chim. et Physiq., 5e série, t. 22, 1880).

— Existence du zinc à l'état de diffusion complète dans les terrains dolomitiques (C. R. Acad. Sciences, t. 96, 1885).

G. Bertrand. — Sur les zincates alcalino-terreux (C. R. Acad. Sciences, t. 115, 1892).

Demarçay. — Sur la présence dans les végétaux du vanadium, du molybdène et du chrome (C. R. Acad. Sciences, t. 130, 1900).

Coupin. — Sur la nutrition du Sterigmatocystis nigra (C. R. Acad. Sciences, 1903).

G. Bertrand et Javillier. — Sur une méthode extrêmement sensible de précipitation du zinc (Bulletin de la Société chimique, t. 1, 1907).

— Sur une méthode permettant de doser de très petites quantités de zinc (Bulletin de la Société chimique, t. III, 1908).

JAVILLIER. — Le zinc dans les plantes (Annales de l'Institut Pasteur, t. 22, 1908).

— Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les végétaux (Thèse doctorat ès sciences. Paris, 1908).

— Influence de la suppression du zinc du milieu de culture de l'Aspergillus niger sur la sécrétion de sucrase par cette mucédinée (C. R. Acad. Sciences, t. 154, 1912).

— Zinc et sécrétions diastasiques de l'Aspergillus (Procès-verbaux des séances de la Société chimique de France, 27 décembre 1912).

Ch. LEPIERRE. — Sur la non-spécificité du zinc comme catalyseur biologique pour la culture de l'Aspergillus niger. Son remplacement par d'autres éléments (C. R. Acad. Sciences, t. 156, 1913).

P. MAZÉ. — Influences respectives des éléments de la solution minérale sur le développement du maïs (Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1914).

STEINBERG. — A study of some factors influencing the stimultive action of zinc sulfate on the growth of Aspergillus niger. A comparison of two trains of the fungus (Bulletin of the Torrey Botanical Club, 46, 17 janvier 1919).

B. — Le zinc dans le règne animal

RAOULT et BRETON. — Sur la présence du zinc et du cuivre dans le corps de l'homme (C. R. Acad. Sciences, t. 85, 1877).

N. C. BRADLAY. — The occurence of zinc in certain invertebrates (Science, XIX, January-June 1904, p. 196).

L. B. MENDEL and N. C. BRADLAY. — American Journal of Physiology, XIV, 1905).

A. WEITZEL. — Zentr. Physiol., 1914, XXVIII.

A. N. PHILLIPS. — *In* Papers from the Department of Marine Biology of the Carnegie Institution of Washington. Publication 251, XI, 1917).

W. SALANT and Wise Louis ELSBERG. — The production of glycosuria by zinc salts (Journ. of Biol. Chemistry, t. 34, 1918).

W. Salant, J.-B. Rieger and Treuthardt. — The distribution and elimination of zinc and tin in the body (Journ. of Biol. Chemistry, t. 34, 1918).

C. Delezenne. — Le zinc, constituant cellulaire de l'organisme animal (Annales de l'Institut Pasteur, n° 2, t. XXXIII, 1919).

— Le zinc, constituant cellulaire de l'organisme animal (Thèse doctorat Sciences naturelles. Paris, 1919).

Carlos Ghigliotto. — Sobre la existenstia del zinc en el organismo humano (Santiago, 1919).

— L'existence du zinc dans l'organisme humain (Annales des falsifications et des fraudes, 123-124, 1919).

V. Bickner. — The zinc content of some foods products (Journal of Biological Chemistry, t. 38, juin 1919).

Hiltner et Wichmann. — Zinc in oysters (Journal of Biological Chemistry, t. 38, juin 1919).

A. Weitzel. — Beiträge zur Bestimmung von Zink in organischen Stoffen, Harn, Kot, Lebensmitteln u. s. w. nebst bemerkungen über dem Zinkehalt (Arb. aus dem Reichsgesundheitsamte, 51, 1919).

E. Rost und A. Weitzel. — Zur Kenntniss des Vorkommens von Zink (und Kupfer) in den Ausscheidungen und organen des Menschen und im unseren Lebensmitteln (Arb. aus dem Reichsgesundheitsamte, 51, 1919).

E. Rost. — Das Zink vom physiologischen und toxicologischen Standpunkt (Ber. Pharm. Ges., 29, 1919).

S. Giaya.—Le zinc dans l'organisme humain (C. R. Acad. Sciences, t. CLIV, 1920).

— Le zinc dans l'organisme humain (Thèse Pharmacie. Paris, 1920).

G. Bertrand et Vladesco. — Répartition du zinc dans l'organisme du cheval (C. R. Acad. Sciences, t. 171, 1920).

William C. Rose and Meyer Bodansky. — Biochemical Studies on Marine organisms. The occurence of Copper (Journal of Biolog. Chemistry, t. 44, 1920).

Meyer Bodansky.— Biochemical Studies on Marine organisms. The occurence of zinc (Journ. of Biol. Chem., t. 44, 1920).

Meyer Bodansky. — The zinc and Copper contents of the human Brain (Journ. of Biol. Chemist., t. 48, 1921).

G. Bertrand et Vladesco. — Sur les causes de variation de la teneur en zinc des animaux vertébrés. Influence de l'âge (C. R. Acad. Sciences, t. 172, 1921).

— Sur la variation de la teneur en zinc du lapin pendant la croissance (C. R. Acad. Sciences, t. 173, 1921).

— Intervention probable du zinc dans les phénomènes de fécondation chez les animaux vertébrés (C. R. Acad. Sciences, t. 173, 1921).

R. Vladesco. — Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les animaux (Thèse doctorat Sciences physiques. Paris, 1921).

Bodansky. — La répartition du zinc dans l'organisme du poisson C. R. Acad. Sciences, t. 173, 1921).

Paul Cristol. — Zinc et Cancer (C. R. Acad. Sciences, t, 174, 1922. séance 27 mars 1922).

C. Les éléments inorganiques des tissus cancéreux

S. P. Beebe. — The Chemistry of Malignant Growths (Amer. Journal of Physiol., XII, 1904).

— The Chemistry of Malignant Growths (Amer. Journal of Physiol., XIII, 1905).

— Some observations on the pathological chemistry of tumors (Proceed. of the New-York Path. Societ., 1905).

Clowes and Frisbie. — Potassium and calcium contents of Mouse tumours (Amer. Journal of Physiol., XIII, 1905).

Clowes. — A Study of the influence exerted by a variety of physical forces on the virulence of carcinoma of Mice (The British medical Journal, 1er décembre 1906).

A. Nègre. — Quelques recherches sur le cancer spontané et le cancer expérimental des souris (Thèse méd. Paris, 1910, n° 156).

A. Robin. — Recherches sur la composition chimique du cancer du foie. Les principes inorganiques (Bulletin Acad. de méd., t. 69, 3e série, 1913).

Dubard. — Magnésie et cancer (Bulletin Acad. de méd., t. 79, 3e série, 1918).

J. Regnault. — La magnésie et ses sels dans le traitement du cancer (Bulletin Acad. de méd., t. 80, 3e série, 1918).

A. Robin. — L'hydratation, le résidu soluble et le résidu insoluble dans le cancer du foie. Une nouvelle conception sur la genèse du cancer (Bull. Acad. de méd., t. 81, 1919).

— L'azote total, l'azote soluble et l'azote insoluble dans les tissus cancéreux. Faits à l'appui d'une nouvelle conception sur la genèse du cancer (Bull. Acad. de méd., t. 81, 1919).

A. Robin et A. Bournigault. — Le soufre dans le foie cancéreux (Bull. Acad. de méd., t. 83, 1920).

N. Watermann. — Etudes physiologiques sur le cancer. Le problème des tumeurs et la chimie inorganique (Archives néerlandaises de physiol. de l'homme et des animaux, t. V, 3e liv., 15 mars 1921).

Powel White. — Le cuivre dans les tumeurs et les tissus cancéreux (The Lancet, 1er octobre 1921).

A. Robin. — La silice, la chaux et la magnésie dans les tissus cancéreux (Bull. Acad. de méd., t. 87, 1922).

Troisier et Wolff. — Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales (C. R. Soc. Biol., 25 mars 1922).

A. Nègre. — Action favorisante des sels de potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales ; à propos de la note de MM. Troisier et Wolff (C. R. Soc. Biol., 8 avril 1922).

Troisier et Wolff. — Action cytologique du calcium et du potassium sur la cellule cancéreuse (C. R. Soc. de Biol., séance du 8 juillet 1922).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS VII

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE

Le zinc dans les tissus normaux

CHAPITRE I. — TECHNIQUE DE LA RECHERCHE ET DU DOSAGE DU ZINC DANS LES TISSUS ANIMAUX 13

CHAPITRE II. — LE ZINC DANS LE RÈGNE VÉGÉTAL 19

CHAPITRE III. — LE ZINC CHEZ LES INVERTÉBRÉS 27

CHAPITRE IV. — LE ZINC CHEZ LES VERTÉBRÉS OVIPARES 34

CHAPITRE V. — LE ZINC CHEZ LES MAMMIFÈRES 41

CHAPITRE VI. — LE ZINC CHEZ L'HOMME 47

CHAPITRE VII. — LE ZINC DANS LE SANG ET LES SÉCRÉTIONS DES VERTÉBRÉS 50

CHAPITRE VIII. — RÔLE PHYSIOLOGIQUE DU ZINC DANS L'ORGANISME 55

DEUXIÈME PARTIE

Le zinc dans les tissus pathologiques 69

CHAPITRE I. — Le zinc dans la leucémie myéloïde..... 71

CHAPITRE II. — Le zinc dans les tumeurs conjonctives.... 77

CHAPITRE III. — Le zinc dans les tumeurs épithéliales.... 82

CHAPITRE IV. — Causes des variations du taux du zinc dans les tumeurs 104

TROISIÈME PARTIE

Les éléments inorganiques des tissus néoplasiques

I. — Le cuivre dans les tumeurs 111

II. — Le calcium, le potassium, le sodium et le phosphore dans les tumeurs..... 113

III. — Les recherches d'A. Robin et sa « nouvelle conception sur la genèse du cancer » 118

Conclusions..... 122

Bibliographie..... 124

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude de la physiopathologie du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs,

par Paul Cristol.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 12 juillet 1922.

Le Professeur,

E. DERRIEN.

Vu :

Montpellier, le 12 juillet 1922.

Le Doyen,

E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 13 juillet 1922.

Le Recteur,

Jules COULET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Montpellier. — *L'Abeille*, Imprimerie Coopérative ouvrière
14, avenue de Toulouse. — Téléph. 8-78.